

ANALES
de la
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS
DE ESPAÑA



2024

VOLUMEN XXXII

Número 32

***ANALES DE LA
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS
DE ESPAÑA***



2024

VOLUMEN XXXII

Número 32

**Los trabajos de este volumen corresponden
a los originales y correcciones efectuadas
por los propios autores**

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS
DE ESPAÑA**

Dirección: C/ Maestro Ripoll, 8

Teléfono: 915 611 799

28006 MADRID

www.racve.es

racve@racve.es

ISSN: 1135-2795

Depósito legal: M. 10.260-1995

Maquetación e Impresión:
Real Academia de Ciencias Veterinarias de España

CONSEJO EDITORIAL

Presidente de la RACVE

Arturo Ramón Anadón Navarro

Vice-Presidente de la RACVE

Salvio Jiménez Pérez

Secretario General de la RACVE

Miguel Ángel Aparicio Tovar

Vicesecretaria

María del Carmen Cuéllar Cariñanos

Bibliotecario

Luis Ángel Moreno Fernández-Caparros

Sección 1ª.

Juan Carlos Illera del Portal

Sección 2ª.

José Vicente Tarazona Lafarga

Sección 3ª.

Raúl Sánchez Sánchez

Sección 4ª.

Francisco Antonio Rojo Vázquez

Sección 5ª.

Miguel Ángel Vives Vallés

ANALES DE LA
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS VETERINARIAS
DE ESPAÑA

VOL. XXXII	2024	Núm. 32

SUMARIO

	<i>Pág.</i>
CONFERENCIAS:	
«Bienestar Animal y Política». Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Aparicio Tovar (Discurso de apertura del curso 2024) (22-01-2024)	9
«Producción animal sostenible. Aditivos para piensos: Beneficio y sostenibilidad». Ilmo. Sr. D. Joaquín Brufau de Barberá (12-02-2024)	27
«Utilización de marcapasos en pequeños animales». Prof. Dr. D. Laín García Guasch (04-03-2024)	35
«La acuicultura y la economía azul: Hacia una nueva dimensión». Ingreso Académico Correspondiente Ilmo. Sr. D. Alberto López-Asenjo García (11-03-2024)	57
«Juan Morcillo Olalla revisitado: Nuevas aportaciones a través de nuevas tecnologías». Prof. Dr. D. Jaume Vicent Jordá Moret (18-03-2024)	95
«El papel del medioambiente en la difusión de resistencias a antimicrobianos. Un desafío pendiente». Dr. D. Ricardo Carapeto García (22-04-2024)	123
«Riesgos y amenazas de la Biotecnología». Excmo. Sr. D. Alberto Cique Moya (06-05-2024)	139

«Modelos animales en medicina traslacional del cáncer». Excmo. Sr. D. Juan Carlos Illera del Portal (13-05-2024)	167
«Influencia de la dieta en la composición de la microbiota: Consecuencias sobre la salud». Excma. Sra. D. ^a Ascensión Marcos Sánchez (03-06-2024)	221
«Pleuroneumonía porcina: Estudios realizados en la FESC». Ingreso Académica Correspondiente Extranjera Ilma. Sra. D. ^a Susana Mendoza Elvira (10-06-2024)	243
«Tuberculosis por <i>Mycobacterium bovis</i> en trabajadores de unidades de producción lechera en Tizayuca Hidalgo, México». Ingreso Académico Correspondiente Extranjero Ilmo. Sr. D. Orbelin Soberanis Ramos (10-06-2024)	269
«La economía en la producción pecuaria y Bienestar Animal». Excmo. Sr. D. Carlos Buxadé Carbó (16-09-2024)	327
«Zoonosis de transmisión alimentaria: La infección por <i>Toxoplasma gondii</i> como paradigma del concepto “Una Salud”». Prof. Dr. D. Luis Miguel Ortega Mora (23-09-2024)	349
«Nuevas terapias en medicina veterinaria y novedades sobre medicamentos biológicos veterinarios (legislación y guías europeas». Dra. D. ^a Rosario Bullido Gómez-Heras (07-10-2024) ...	383
«Influencia de la bioseguridad y nutrición, en la salud y sostenibilidad ambiental». Prof. Dr. D. Antonio Palomo Yagüe (14-10-2024)	405
«Ley 7/2023 de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales. Contexto, contenido, oportunidades y retos». D. ^a Ana María Catalán Alcalá (04-11-2024)	449
«Biomarcadores para evaluar salud y bienestar animal: una actualización sobre las aplicaciones de la saliva». Prof. Dr. D. José Joaquín Cerón Madrigal (11-11-2024)	467
«Por qué una placa conmemorativa de la primera Escuela de Veterinaria en España en el actual edificio de la Biblioteca Nacional de España». Excmo. Sr. D. Ángel Salvador Velasco (18-11-2024)	489

«Los controles sanitarios en frontera: estado del arte». Ilma. Sra. D. ^a Ana Rodríguez Castaño (25-11-2024)	547

«Ganadería extensiva y biodiversidad. Ecosistemas agrarios y naturales». Ilma. Sra. D. ^a Pilar Gil Adrados (02-12-2024)	569

MESAS REDONDAS:

«Mesa Redonda sobre: “Intrusismo en la profesión veterinaria. Un problema antiguo» (15-04-2024)

– Excmo. Sr. D. José Luis Benedito Castellote (coordinador) ...	599
– Sr. D. Marcos Santos Álvarez	600
– Sr. D. Juan José Jiménez Alonso	604

SESIONES *IN MEMORIAM*:

«Sesión *in memoriam* del Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Académico Supernumerario de la RACVE» (5-02-2024)

– Excmo. Sr. D. Jesús Ángel Fernández-Tresguerres, <i>Académico de Número de la RACVE</i>	617
– Excmo. Sr. D. Juan Luis Tamargo Menéndez, <i>Académico de Número de la RACVE</i>	623
– Excmo. Sr. D. Arturo Anadón Navarro, <i>Académico de Número y Presidente de la RACVE</i>	627

Sesión *in memoriam* de la Excma. Sra. D.^a Magdalena Gálvez Morros, Académica de Número de la RACVE (5-02-2024)

– Excma. Sra. D. ^a Ana Adela Pérez Fuentes, <i>Académica de Número de la RACVE</i>	633
– Excma. Sra. D. ^a María del Carmen Cuéllar Cariñanos, <i>Académica de Número y Vicesecretaria de la RACVE</i>	641
– Sr. D. Daniel López, <i>Hijo de la Excma. Sra. D.^a Magdalena Gálvez Morros</i>	645
– Excmo. Sr. D. Arturo Anadón Navarro, <i>Académico de Número y Presidente de la RACVE</i>	649

Memoria actividades académicas curso 2024	655

BIENESTAR ANIMAL Y POLÍTICA

DISCURSO DE APERTURA DEL CURSO 2024

EXCMO. SR. DR. D. MIGUEL ÁNGEL APARICIO TOVAR

Académico de Número de la RACVE

22 de enero de 2024

Excmo. Sr. Presidente,

Excmos. Sras. y Sres. Académicos,

Ilustrísimas autoridades,

Sras. y Sres.,

Queridos amigos.

Vaya en primer lugar el agradecimiento por el encargo de este discurso de Inauguración del Curso Académico 2024 de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

Es un honor y un placer tomar la palabra en este foro en una ocasión tan especial, que recuerdan aquellas del Académico de la Lengua, y magnífico escritor Javier Marías, quien tras una estancia en el exterior cuando regresó a las sesiones de la Real Academia, se encontró que el perchero reservado para colgar su abrigo había sido desplazado

hacia adelante por efecto de la ley de vida, lo cual le hizo pensar en el, a veces inaparente pero inexorable, paso del tiempo. También aquí y en esta ocasión, ocupar este estrado supone reconocer el paso del tiempo y el compromiso con esta corporación.

No resulta fácil elegir un tema apropiado para desarrollarlo en la inauguración del curso. Se supone que debe ser un tema que deje un poso, que implique una visión amplia de alguno de los problemas que sobrevuelan en el amplio universo de la veterinaria y de la sociedad a la que nos debemos.

Para esta ocasión he querido traer un asunto de gran interés que he tratado desde distintas perspectivas. Concretamente hoy me gustaría profundizar en un aspecto poco considerado, pero con una gran trascendencia y es el **Bienestar Animal y la política**. Sí, puede parecer un tanto extraño, tratar el bienestar animal como un elemento más de la política que todo lo invade, y en muchas ocasiones embarra, pero muchas de las decisiones que se han adoptado en este ámbito en la política nacional y comunitaria tienen objetivos políticos, económicos e ideológicos determinados, prescindiendo, en ocasiones, de los necesarios conocimientos científicos y la consideración de los condicionantes técnicos y sociales e incluso del propio interés de la sociedad.

Ni que decir tiene que esta intervención, como todas las que se realizan desde este estrado reflejan el criterio y la opinión del orador, no de la institución.

En la presentación de la 1ª Conferencia Mundial sobre Bienestar Animal de la entonces Oficina Internacional de Epizootias, hoy Organización Mundial de Sanidad Animal, París 2004, se señalaba que "*El bienestar de los animales es una cuestión de interés público compleja y multifacética que incluye importantes dimensiones científicas, éticas, económicas y **políticas***"¹.

Dada la escasez de tiempo disponible, no quiero abusar de la paciencia de este ilustre auditorio. En estas circunstancias trataré de enmarcar el tema de la forma más sucinta posible, pero procurando mencionar algunos de los factores o intervinientes en este universo complejo: Legisladores, políticos, lobistas, animalistas, *animalistos*, científicos

¹ O.I.E. (2004). Primera Conferencia Mundial sobre el Bienestar Animal.

cos, técnicos, veterinarios, cómo no ganaderos y la SOCIEDAD con Mayúsculas.

Comencemos por esta última.

SOCIEDAD Y BIENESTAR ANIMAL

El mundo vive una especie de esquizofrenia global. Mientras en muchos países luchan por comer, en otros, como en el nuestro y como en el mundo occidental, parece que sobra de todo y el consumo de carne se ataca desde variadas y en ocasiones peregrinas posiciones. A medida que la población mundial aumenta progresivamente y las rentas de los ciudadanos se elevan, aumenta la demanda de alimentos de mayor calidad, se sustituye la proteína de origen vegetal por proteína de origen animal.

Vivimos en una sociedad crecientemente urbanizada, una sociedad alejada del mundo rural, concienciada con la ecología, interesada en el ocio, preocupada por la salud y el bienestar personal y con un mayor interés por el bienestar animal y en el que hay sectores con una tendencia hacia el abandono de los alimentos de origen animal, muchas veces basándose en argumentos falaces.

La sociedad, o para ser más preciso, la presión social, ha sido un actor importante en el desarrollo de la legislación sobre Bienestar Animal. Hace tiempo señalé que, mientras que los avances en otros campos que afectan a la ganadería, como la alimentación, la genética o la patología se ha seguido una doble vía de retroalimentación entre la ciencia, la técnica y la producción, en el Bienestar Animal se ha introducido un elemento que son los lobbys animalistas o mejor los grupos de cabildeo², ese término del español hispanoamericano tan gráfico, que actúan directamente sobre los poderes públicos, utilizando la “opinión pública” previamente condicionada, prescindiendo del comienzo y el final de la cadena, de los productores y de los consumidores, para imponer sus ideas e intereses por encima de los demás.

En Europa a través de los Eurobarómetros Especiales se puede pulsar la opinión de los ciudadanos sobre temas específicos. Hasta el momento se han publicado cuatro Eurobarómetros sobre Bienestar

² Hacer gestiones con actividad y maña para ganar voluntades en un cuerpo colegiado o corporación.

Animal, los años 2005, 2006, 2015 y 2023, este último publicado el mes pasado, en los cuales se puede apreciar parcialmente la percepción de los ciudadanos sobre el bienestar animal, sin embargo, a mi juicio tienen un error al no permitir el seguimiento de la opinión pública por falta de continuidad en las preguntas.

Nos vamos a referir solo a algunos aspectos.

En el Eurobarómetro de 2005³, se preguntó si los ciudadanos habían visitado alguna granja en la que se criaban animales. A nivel europeo el 68 % respondieron que al menos una vez en su vida. En España el 51%.

Otra pregunta era ¿Cómo valoraban el bienestar de vacas lecheras, cerdos y gallinas? En el caso de las vacas el 66 % bien o muy bien; en cerdos, el 45 y en gallinas tan solo el 32%.

En el Eurobarómetro de 2006⁴ se preguntaba acerca del grado de conocimiento que **creían** tener los encuestados sobre las condiciones en las cuales vivían los animales, el 85% **creían** saber algo o nada y en España esa cifra se elevaba al 90 %. Es decir que el 85% de la población europea y el 90% en España **cree** saber algo o nada de cómo viven los animales.

Respecto al deseo de información, la mayoría deseaba más información sobre bienestar animal. En cuanto a la pregunta de quién creía que lo podía asegurar mejor, el 40% respondieron que los **ganaderos** y después los **veterinarios** (26%), en España mayoritariamente se dejaban esa labor a la administración.

En el Eurobarómetro de 2015⁵, de entre las conclusiones obtenidas destaco las siguientes:

- El 82% dijeron que el bienestar de los animales debería estar mejor protegido. A pesar de que no conocen cómo viven los animales.

³ CE, 2005, Attitudes of consumers towards the welfare of farmed animals. Special Eurobarometer 229 / Wave 63.2 – TNS Opinion & Social.

⁴ CE, 2007, Attitudes of EU citizens towards Animal Welfare. Special Eurobarometer 270 / Wave 66.1 – TNS Opinion & Social.

⁵ CE, 2016, Attitudes of Europeans towards Animal Welfare. Special Eurobarometer 442 – Wave EB84.4. – TNS opinion & social.

- Casi dos tercios estarían dispuestos a pagar más por los productos procedentes de animales que han tenido condiciones de bienestar. Pero mientras un tercio solo hasta un 5% más, una cantidad igual no estaba dispuestos a pagar más.
- Más de la mitad deseaban que los productos procedentes de animales criados en condiciones de bienestar deberían tener una etiqueta identificativa, a pesar de que la presencia de un producto en el mercado implica el cumplimiento de unos estándares muy elevados de bienestar animal.

En el Eurobarómetro de 2023⁶ comenzamos mal. Presenta, a mi juicio, errores graves que han podido desvirtuar el resultado final, errores de carácter ideológico y metodológico, tales como:

- Mezclar los animales de granja y mascotas en las preguntas, con lo cual subliminalmente de están equiparando aquéllos con estos y se está antropizando los animales de granja,
- Utilizar términos de doble uso, que pueden tener una acepción técnica o moral, [como “decent”]⁷
- Leer textos, antes de formular algunas preguntas, con afirmaciones incorrectas y tendenciosas, que orientan la respuesta en un determinado sentido. Como por ejemplo cuando se pregunta al encuestado sobre el transporte de animales vivos, antes se le lee el siguiente texto: “Las normas actuales de la UE permiten el transporte con fines comerciales de animales vivos durante períodos prolongados: hasta 24 horas (para cerdos o caballos) o 29 horas (para bovinos adultos), que pueden repetirse después de un descanso”. Sin hacer referencia a los estudios científicos sobre el tema. Seguidamente se les preguntaba: “¿Cree que debería limitarse el tiempo de viaje para el transporte (con fines comerciales) de animales vivos dentro o desde la UE?”. La respuesta fue que el 83% de los encuestados respondieron afirmativamente.
- Otro error ha sido no publicar los resultados básicos, solo los procesados.

⁶ CE, 2023, Attitudes of Europeans towards Animal Welfare. Special Eurobarometer 533.

⁷ Q2 In your opinion, how important is it to protect the welfare of farmed animals (e.g. pigs, cattle, poultry, etc.) to ensure that they have decent living conditions? Decent puede significar “digna” o “decente”.

No obstante, algunas de las conclusiones son las siguientes:

- Más del 60% de los europeos manifiestan tener contacto regular con animales en su vida diaria, pero resulta que **SOLO el 6%** tienen contacto con animales de granja, 5% en España. Sin embargo, no se especifica qué se entiende por “tener contacto regular con animales”.
- Más del 90 % consideran que es importante proteger el bienestar de los animales de granja y el 80% dice que debería ser más protegido que en la actualidad.
- 2/3 de los europeos desean más información sobre las condiciones de cría de los animales de granja, sin embargo, responden mayoritariamente que es importante proporcionar suficiente espacio y asegurar que los animales tengan suficiente alimento y un entorno que satisfaga sus necesidades básicas. Todo ello en una pregunta confusa más propia de un leguleyo que de un estudio demográfico serio. La pregunta en cuestión era la siguiente: Q5. **“¿Qué importancia considera que tiene cada uno de los siguientes elementos para garantizar que las prácticas agrícolas y de cría (tanto para animales de granja como para la cría de perros y gatos con fines comerciales) cumplan con nuestras responsabilidades éticas hacia los animales?”**. Seguidamente se lanzaba una batería de preguntas acerca de cuestiones diversas como: Asegurar que los animales tienen suficiente alimento y un entorno adaptado que satisfaga sus necesidades básicas; la prohibición del corte de determinadas partes del cuerpo; la prohibición del uso de jaulas; que el personal tenga la suficiente destreza y entrenamiento; proporcionar el espacio suficiente a los animales; etc... La mayoría de las cuales ya se están cumpliendo.

Sorprende encontrar una encuesta como ésta dirigida a una población que más del 75% vive en ciudades, en España más del 80%; que vive de espaldas al mundo rural y tienen un gran desconocimiento de las condiciones en las que viven los animales, que concede una gran importancia al Bienestar animal y manifiesta su opinión de que hay que proteger el bienestar de los animales de granja, más del que hoy día tienen asegurado; que manifiesta un deseo de tener más información; que valoran las etiquetas que identifican los productos procedentes de animales criados en condiciones de bienestar a la hora de comprar.

No deja de ser paradójico que algunas de las cuestiones planteadas ya están reguladas, aplicadas y cumplidas, pero nos encontramos con una sociedad que **opina sin saber y exige sin conocer**.

VETERINARIA Y FORMACIÓN EN BIENESTAR ANIMAL

Analicemos otros protagonistas, los veterinarios o para ser más exactos, de la formación de los futuros veterinarios.

Para la aplicación y supervisión de las normas de bienestar animal se necesitan profesionales cualificados. La formación de los futuros veterinarios que han de velar por la aplicación y la supervisión de las normas de bienestar animal en Europa es una cuestión básica y fundamental para que puedan realizar adecuadamente la misión encomendada. No debería haber cuestionamiento alguno a la hora de estar de acuerdo en este punto. Sin embargo, la realidad manifiesta que no existe un consenso que permita garantizar un mínimo de homogeneidad en esta cuestión clave.

Ya hemos puesto de manifiesto en otras ocasiones que la formación veterinaria en bienestar animal dista mucho de cumplir los postulados de coherencia, homogeneidad e idoneidad. El problema existente en la formación veterinaria en esta materia se podría esquematizar en aspectos tales como: disparidad en la denominación de las asignaturas, contenidos dispares, tiempo de formación, temporalización de las materias, entre otras cuestiones. Sería conveniente armonizar y profundizar en esta cuestión para poder cumplir con las expectativas de las competencias del veterinario del Día 1, en expresión de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE/WOAH).

PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

Demos un paso de aproximación hacia los animales y el sector ganadero. La ganadería en Europa ha experimentado un espectacular desarrollo en los últimos cincuenta años y en particular en lo que llevamos del presente siglo. Partiendo de los objetivos primigenios de la Política Agraria Comunitaria, cuando se trataba de incrementar la **productividad** para abastecer y estabilizar los mercados, se han alcanzado numerosos hitos. Los objetivos se han ido modificando y adaptando a las circunstancias cambiantes en las que actualmente los conceptos dominantes son: sostenibilidad, resiliencia y bienestar animal. Hasta el punto de que las normas europeas en materia de bienestar animal son las más estrictas, minuciosas y rigurosas del mundo.

La agricultura y ganadería han permitido que la Unión Europea constituya el principal nodo de comercio agroalimentario del mundo gracias a unos productores que han incorporado a sus granjas los últimos avances sanitarios, tecnológicos y organizativos.

Sin embargo, en los últimos veinte años algo está pasando, ya que la tendencia de la ganadería europea parece asistir a una lenta declinación. Acorde con los datos de Eurostat el número de cabezas de ganado en Europa durante el periodo 2002 a 2022 ha sufrido una disminución estimada en conjunto en el 14%⁸. Con disminuciones diferentes según la especie, pero destaca la caída del ovino con más del 20%. A nuestro juicio esto pone de manifiesto un problema estructural grave en el sector ganadero europeo.

Muy esquemáticamente diremos que la producción de carne ha crecido en conjunto, pero gracias a la aportación de la carne de pollo. En el resto de las especies ha habido una caída, especialmente importante en el ovino. El consumo de carne también ha sufrido un importante descenso y es previsible que continúe hasta 2035 cuando se esperan consumos de menos de 10 kilos por persona y año de carne de bovino, menos de 30 kilos de carne de porcino, poco más de 1 kilo en el ovino. Solo se esperan incrementos en el consumo de carne de pollo, la más barata. También ha habido retracción en el consumo de huevos y de leche, especialmente de leche fresca.

¿Han tenido que ver los precios en este comportamiento? Desde 2005 a 2023 los precios de la carne han subido en todas las categorías, desde un 66% en la carne de bovino, 68% en el porcino, 71% en el pollo y hasta un 72% la de ovino, con una tendencia creciente hasta 2035.

Al margen de los precios como factores limitantes del consumo, la Comisión menciona las restricciones regulatorias en materia medioambiental como causa que incide en la disminución de la producción en la carne de bovino. Asimismo, se señalan factores “sociales” como aspectos negativos en la preferencia de los consumidores por la carne de cerdo. Respecto a la producción de carne de pollo se señala la posibilidad de su expansión solo en algunas zonas por restricciones ambientales.

⁸ Eurostat, 2023, Key figures on the European food chain. Luxembourg.

Las causas de la elevación de los precios son complejas y variadas, desde la crisis económica, la pandemia, la guerra de Ucrania y el conflicto en Palestina y otras causas exógenas que puedan aparecer y aparecerán, como los fenómenos especulativos sobre las materias primas, como ya ha ocurrido en otras ocasiones. Se alude también al incremento de los costes por las restricciones ambientales, pero no se hace referencia alguna al incremento de los costes debido a las exigencias en materia de bienestar animal en tres sectores básicos, carne (porcino, bovino y aves), leche y huevos.

La aplicación de la normativa de bienestar animal ha provocado unos incrementos de los costes en la producción, como analizaremos seguidamente, que no siempre ha sido trasladado a los precios al consumidor, pero además ha introducido una inseguridad en los productores que dificulta las inversiones y la proyección de futuro para sus granjas.

Por tanto, la producción de alimentos de origen animal en Europa, a pesar de los buenos resultados de algunos subsectores, presenta ciertos nubarrones en el horizonte debido a diversos factores, algunos de los cuales tienen que ver con el tema de esta intervención.

COSTE DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS MEDIDAS DE BIENESTAR ANIMAL

La legislación en materia de Bienestar Animal implica la adopción de medidas que suponen nuevos diseños de las granjas, nuevos equipamientos o sistemas de gestión y organización diferentes, novedades que implican costes, que hasta ahora han sido asumidos por los productores, y resultan especialmente gravosos para los pequeños y medianos ganaderos.

A lo largo de las dos últimas décadas han entrado en vigor en la Unión Europea una serie de normas, directivas y reglamentos, sobre el bienestar animal en distintas especies y sectores⁹.

⁹ Council Directive 98/58/EC of 20 July 1998 concerning the protection of animals kept for farming purposes.

Council Directive 1999/74/EC of 19 July 1999 laying down minimum standards for the protection of laying hens.

Council Regulation (EC) No 1/2005 of 22 December 2004 on the protection of animals during transport.

La implementación de dichas normas ha supuesto unos costes importantes que han sido cuantificados en diversos estudios, solo citaremos alguno de ellos.

En el proyecto europeo “Buen bienestar animal en un contexto socioeconómico: Proyecto para promover el conocimiento sobre el impacto para el animal, la cadena de producción y la sociedad de la mejora de los estándares de bienestar animal”. Más conocido por el acrónimo ECONWELFARE¹⁰ realizamos el cálculo del coste de las medidas de bienestar animal contempladas en las Directivas sobre gallinas ponedoras, cerdos, pollos de carne y terneros. Todas ellas incorporaban importantes cambios en la infraestructura y equipamiento de las granjas. Para cada país calculamos el coste de las mejoras en las distintas especies acorde con las nuevas normas sobre la base de los precios de 2010. Los resultados fueron muy distintos habida cuenta de las diferencias estructurales de los respectivos sectores en los diferentes países.

Los resultados pusieron de manifiesto que en el sector de las gallinas ponedoras el incremento calculado oscilaba entre el 3% de Suecia y el 46% en Polonia; en el ganado porcino los incrementos fueron entre el 15% en el Reino Unido y el 36% en los Países Bajos, en la producción de pollos de carne las subidas fueron más moderadas entre el 9 de Polonia y el 15% de Suecia, finalmente en el caso de los terneros también se registraron incrementos, aunque más moderados, entre el 0,1% del Reino Unido y el 8% de Alemania. En España los costes estaban en la franja alta pero no en máximos.

En el estudio realizado por la Universidad de Hohenheim e incorporado como Anexo VII en el documento de la Comisión Europea

Council Directive 2007/43/EC of 28 June 2007 laying down minimum rules for the protection of chickens kept for meat production.

Council Directive 2008/119/EC of 18 December 2008 laying down minimum standards for the protection of calves.

Council Directive 2008/120/EC of 18 December 2008 laying down minimum standards for the protection of pigs.

Council Regulation (EC) No 1099/2009 of 24 September 2009 on the protection of animals at the time of killing.

¹⁰ Hans Spoolder, Martien Bokma, David Harvey, Linda Keeling, Edward Majewsky, Kees de Roest, Otto Schmid, 2011, EconWelfare findings, conclusions and recommendations concerning effective policy instruments in the route towards higher animal welfare in the EU. Deliverable number D0.5.

sobre el estado de la legislación europea en bienestar animal¹¹ publicado en 2020, se ha realizado un análisis Coste-Beneficio de la implementación de las medidas contenidas en el paquete de normas comunitarias indicadas. Se reconoce en el mismo que en las dos últimas décadas, desde 2001 a 2020 se redujeron los censos ganaderos de porcinos, bovinos, ovejas y cabras en la UE, como ya hemos señalado.

En relación con los costes de la implementación de las mencionadas disposiciones, el resultado que ofrecen es el siguiente: la aplicación de la directiva de ganado porcino supuso un coste estimado de 405 millones de € al año, que calculan representa un 1,5% del valor de la producción media del sector por año. La aplicación de la directiva sobre terneros ha supuesto, según esta fuente, un coste del 1,2% del valor de la producción anual. En el sector de los pollos de carne el impacto sería menor, solo un 0,3%, pero en el caso de las gallinas ponedoras reconocen que los costes se elevaron hasta el 10% del valor de la producción del sector cada año.

No obstante, es muy importante la aclaración que introducen y cito textualmente: **“Aunque algunos de los porcentajes parecen pequeños, es importante señalar que los márgenes de beneficios en estos sectores son frecuentemente reducidos, por tanto, pequeños costes de cumplimiento adicionales pueden tener un gran impacto en la viabilidad de una empresa”**.

Otro estudio sobre el coste de las medidas de bienestar animal en la Unión Europea es el incorporado en el informe publicado en 2021 por el Servicio de Investigación del Parlamento Europeo titulado “Bienestar animal en la granja – evaluación ex post de la legislación de la UE”¹². En el cual se manifiesta la dificultad de la cuantificación, pero señala que las directivas han implicado cambios significativos en edificaciones y equipamientos y han contribuido a algunos cambios en el **número y tamaño** de las granjas en el sector.

En la Mesa redonda celebrada en esta Real Academia el pasado mes de noviembre sobre “Retos del bienestar animal en el sector por-

¹¹ CE, 2020, COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT FITNESS CHECK of the EU Animal Welfare legislation.

¹² EPRS (2021): Animal welfare on the farm – ex-post evaluation of the EU legislation: Prospects for animal welfare labelling at EU level. European Implementation Assessment. European Parliamentary Research Service.

cino español” se puso de manifiesto el proyecto de la CE de revisar todas las normas de bienestar existentes con el objetivo implícito de endurecerlas aún más. Solo ha salido una propuesta de nueva redacción del Reglamento 1/2005 sobre el transporte de animales que presiona tanto las condiciones de transporte que parece abogar por reducirlo al transporte de proximidad.

Esas nuevas disposiciones tendrán un impacto económico sensible en las granjas de toda Europa, que el presidente del Grupo de Trabajo de Salud y Bienestar Animal de COPA-COGECA y colega nuestro, D. Miguel Angel Higuera, cifró el incremento del coste de producción de lechones en granjas existentes hasta 9,51€/lechón, una cifra inasumible para muchos pequeños y medianos ganaderos, cifra que podría disminuir a 3,06€ en granjas de nueva construcción. Además, acorde con los datos expuestos en aquella sesión el coste de una plaza de paridera se incrementaría hasta en un 11,6%.

Finalmente, en un artículo publicado la semana pasada¹³ por el prof. Majewsky de la Universidad de Varsovia y compañero del proyecto Econwelfare, ratifica que la prohibición de las jaulas en el sector de avicultura de puesta en Europa implicará una disminución importante de la producción de huevos y unas inversiones de entre 2 y 3 mil millones de Euros, según escenarios. En definitiva, se legisla sobre bienestar animal por impulso de grupos que no pagan los costes.

Vayamos terminando y hablemos del papel de

LOS GRUPOS DE CABILDEO

Durante el desarrollo del proyecto europeo ECONWELFARE tuvimos que contactar con todos los sectores vinculados directa o indirectamente con la ganadería, desde los ganaderos, en el origen de la cadena, a los consumidores, científicos, técnicos, administración pública y ONGs. Dentro de estos últimos consideramos dos grupos, aquellos que trabajaban para mejorar el bienestar de los animales y aquellos que bajo el paraguas de los *derechos de los animales* se dedicaban a otra cosa.

¹³ Majewski, E., N. Potori, P. Sulewski, A. Wał, M. Mórawska, M. Gebska, A. Malak-Rawlikowska, A. Grontkowska, V. Szili and A. Erdos, 2024, End of the Cage Age? A Study on the Impacts of the Transition from Cages on the EU Laying Hen Sector. Agriculture, Agriculture 2024, 14, 111. <https://doi.org/10.3390/agriculture14010111>.

Estos últimos, junto con algunos partidos políticos tienen como objetivo a medio o largo plazo la abolición del uso de los animales, **la abolición de la ganadería** (Lucardie, 2020)¹⁴. Suelen utilizar más los términos *defensa de los derechos de los animales* que el de bienestar animal, lo cual es motivo de intensos debates entre sus teóricos¹⁵. No solo proponen acciones de presión social, mediáticas y políticas y en última instancia, medidas legislativas sobre la ganadería. Pero también sobre otras actividades conexas e intrínsecas de la ganadería, como el transporte o el sacrificio. Precisamente en esas dos actividades fueron en las que pusieron especial acento estos grupos en la Inglaterra de los años sesenta del pasado siglo encabezados por Ruth Harrison¹⁶ y que dieron lugar a la Comisión Brambell, que elaboró el famoso Informe Brambell¹⁷ publicado en 1965 sobre el Bienestar de los animales criados en sistemas intensivos.

Hoy día, dado el nivel de desarrollo y especialización de la actividad ganadera son muy pocas las granjas que desarrollan el ciclo completo, la gran mayoría realizan una fase, cría, crecimiento o cebo, lo cual implica la realización de varios transportes a lo largo de la vida de un animal de aptitud cárnica, por tanto, su bloqueo o dificultad supone la dificultad o bloqueo de la ganadería. El transporte es por tanto un punto crítico en la actividad ganadera de ahí los frecuentes ataques y el interés por endurecer y dificultar el transporte de animales. Véase la nueva propuesta de Reglamento 1/2005.

Las ideas abolicionistas no encuentran un encaje aceptable en estos momentos en la sociedad y así lo reconocen **“los objetivos abolicionistas del movimiento por los derechos de los animales son, en la actualidad, políticamente irreales”** (Garner, 2008)¹⁸. Pero mientras tanto consideran que el bienestar animal es un concepto lo suficientemente flexible como para ofrecer la esperanza de futuras reformas **que permitan agregar regulaciones abolicionistas** (Garner, 2008). Ade-

¹⁴ Lucardie, P., 2020, Animalism: a nascent ideology? Exploring the ideas of animal advocacy parties. *Journal of Political Ideologies*, Vol. 25, nº 2, 212-227.

¹⁵ Véase P. Singer, Liberación Animal, Garner, Francione, ...

¹⁶ Woods, A., 2011, From cruelty to welfare: the emergence of farm animal welfare in Britain, 1964–71. *Endeavour* Vol. 36 No. 1, (14-22).

¹⁷ Brambell, F.W.R., 1965, Report of the Technical Committee to Enquiry into the Welfare of Animals Kept Under Intensive Livestock Husbandry Systems, HMSO (London).

¹⁸ Garner, 2008, The Politics of Animal Rights, in *British Politics*, 2008, 3, (110–119).

más de las consideraciones relativas a los derechos de los animales, que no al bienestar, introducen otros conceptos en el debate como que “las consecuencias para la salud y el medio ambiente de las granjas industriales parecería una estrategia táctica astuta”¹⁹. De este modo se incrementa la presión sobre los ciudadanos a los que se usa como ariete para presionar a los políticos para la consecución de sus objetivos abolicionistas mediante la técnica de la llave inglesa.

Así, paso a paso van poniendo trabas y dificultades para el normal desarrollo de la actividad ganadera y las actividades conexas, como el transporte y el sacrificio para abastecimiento.

Hay un caso reciente paradigmático y es el de la iniciativa llamada **“fin de la era de las jaulas”**, todavía pendiente de aprobación definitiva.

Ya en 2002 tuvo un antecedente, en el estado de Florida donde tras una campaña consiguieron la prohibición de las camisas de parto en las cerdas²⁰. Medida que solo afectó a dos grandes granjas.

Ahora se trata de otra cuestión. Acorde con la información publicada por la Comisión Europea²¹, el 11 de septiembre de 2018 se registró la iniciativa y se abrió el periodo de recogida de firmas durante un año. Se validó la iniciativa en octubre de 2020 y el 30 de junio de 2021 se emitió una comunicación por parte de la Comisión en la que se comprometía a publicar para finales de 2023 una propuesta legislativa que **“elimine gradualmente y prohíba finalmente el uso de jaulas para todas las especies y categorías animales a las que se hace referencia en la iniciativa”**.

El 2 de octubre de 2020 se presentaron 1.397.113 firmas, “declaraciones de apoyo” en la jerga comunitaria. En ese momento en la UE la población, según Eurostat, era de 447.485.231 habitantes, es decir que la apoyaron el 0,3% de la población europea.

Según de información aportada por los impulsores la iniciativa contaba con una financiación de 392.000 € patrocinada por Compassion

¹⁹ Garner, 2008, op. cit.

²⁰ Francione, G., 2008, *Animals as Persons. Essays on the Abolition of Animal Exploitation*. Columbia University Press, New York.

²¹ https://citizens-initiative.europa.eu/initiatives/details/2018/000004_en

in World Farming²², una sociedad benéfica y mercantil a la vez, con sus correspondientes números de registro, pero esta organización en realidad manejó un fondo de £5.034.563 o lo que es lo mismo 5.838.330,98 de € durante el periodo 2017-2020 para esta iniciativa. Pero en el periodo 2017-2022 recibió 9.614.677 de \$ de una entidad de los Estados Unidos, que entregó 4,9 millones a otra ONG para la realización de actividades sobre el bienestar de los broilers y el fin de las jaulas.

Es decir, en una oficina de los Estados Unidos se decide la financiación de una campaña que ejecuta una ONG del Reino Unido, que ya no pertenece a Europa, para prohibir las jaulas en Europa.

“Casualmente” la misma organización “filantrópica” de la que salió el dinero para la campaña, destinó en los últimos años cerca de 1 BILLÓN de dólares (1.000 Mio de \$) para la **“financiación de infraestructuras e investigación de proteínas alternativas”**²³ o lo que es lo mismo carne artificial.

Pero no solo han financiado campañas con objetivos políticos, también han financiado con 2,7 millones de dólares un proyecto de investigación a un determinado laboratorio de la Universidad de Berna para la investigación sobre genética de gallinas ponedoras fuera de las jaulas. Un proyecto que casualmente finalizará el año 2027, año que se supone entrará en vigor la prohibición de las jaulas en Europa.

Desde la aprobación del Tratado de Amsterdam de 1997 sobre bienestar Animal y la consideración de los animales como “seres sintientes” o “seres sensibles”, “sentient beings” en el texto original, ciertos grupos han considerado esta vía para ir avanzando en sus postulados excluyentes. Esta no es una carrera de 100 metros, sino una maratón. Se trata de ver quién aguanta. Para ello consideran aceptable cualquier método como las reformas graduales de las normas aplicables a la ganadería hasta hacerla improductiva o deficitaria o la imposición de tasas al consumo de carne para desalentar a los consumidores.

²² Compassion in World Farming is a registered charity in England and Wales (registered charity number 1095050) and a company limited by guarantee in England and Wales (registered company number 4590804).

²³ El equivalente del presupuesto de esta corporación para aproximadamente los próximos 10.000 años.

INVESTIGACIÓN Y ABOLICIONISMO

La penetración de las ideas abolicionistas no solo está ocupando el espacio político e ideológico, también en el ámbito científico se nota esa presencia. Todo el mundo considera que la ciencia es objetiva y las evidencias científicas deben ser la guía de las decisiones en muchos campos de la vida, el problema es que los resultados pueden ser objetivos, pero la financiación no. Todos sabemos el cambio sutil que se ha producido en los últimos años en relación con los temas de los programas de investigación. Hay programas que están orientados en determinadas direcciones en detrimento de otras, especialmente notorio en el campo de la producción animal.²⁴

Es cuando menos cuestionable la posición de algunos autores que defienden que “aunque no haya base científica hay que actuar para defender los animales” (Birch, 2021)²⁵ o lo que es igual que **“los estándares de evidencia para las decisiones políticas pueden ser mucho más bajos que para la ciencia”** (Dawkins, 2022). Habría que tener en consideración la alerta de Dawkins (2022)²⁶ de que **“Existe otro peligro al incorporar opiniones políticas sobre el bienestar animal en debates científicos sobre la sensibilidad animal, que es el daño que esto puede causar a la ciencia misma”**.

En ocasiones se investiga sobre ideas preconcebidas en la búsqueda de resultados apetecidos por quien decide y financia los temas de investigación y es que, como señala Harstad (2023)²⁷ “el bienestar de los animales de granja se ha convertido en un campo político tanto para la sociedad como desde la perspectiva de la investigación”. Porque **“La política basada en evidencia es un objetivo deseable, pero la eviden-**

²⁴ Realizada una búsqueda en la base de datos Cordis de la UE (<https://cordis.europa.eu/es>) y eligiendo entre los 11 campos de aplicación elijo el de alimentos y recursos naturales que tiene información de 1086 resultados y con los términos de búsqueda “Producción Animal” aparecen 234 resultados. Revisados uno a uno en realidad solo hay 30 proyectos dedicados a “Producción Animal”. Con los términos de búsqueda “Animal Production” aparecen 282 resultados, el refinamiento de la búsqueda arroja los mismos resultados.

²⁵ Birch, 2022, Sentience and the science-policy interface.

²⁶ Dawkins, 2022, The science of animal sentience and the politics of animal welfare.

²⁷ Harstad, R.M., 2023, The politics of animal welfare: A scoping review of farm animal welfare governance. *Rev Policy Res.* 2023; 00:1–24.

cia basada en la política no lo es”²⁸ especialmente en el campo del bienestar animal.

Finamente me gustaría hacer una reflexión sobre las consecuencias de las decisiones que se puedan adoptar sobre el cambio de las normas de bienestar animal sin el suficiente conocimiento y estudio de su impacto real sobre la existencia de los sectores afectados y la sociedad en la que vivimos, pero también dentro del contexto geopolítico actual. Un contexto caracterizado por un equilibrio inestable con unos conflictos bélicos que puede escalar en cualquier momento y un comercio global de alimentos inseguro. En estas circunstancias los cambios que puedan afectar la seguridad alimentaria deben ser considerados con sumo cuidado por el riesgo de asomarse a un precipicio de consecuencias imprevisibles. Por eso más que nunca es necesario tomar grandes precauciones antes de adoptar decisiones que pueden afectar a la vida cotidiana de millones de personas, no solo en Europa, porque hay un mundo con muchas carencias más allá de las fronteras europeas.

En Europa nos estamos jugando la seguridad alimentaria de las próximas generaciones. Construir un sistema alimentario seguro, eficiente y barato como el que tenemos ha sido una tarea difícil y compleja que ha requerido mucho tiempo y esfuerzo. La ganadería y la industria alimentaria europeas son referentes mundiales, desmontarlas es muy fácil. Hasta ahora no se ha dicho claramente la alternativa, solo se están vendiendo consignas, lemas vacuos, mentiras encubiertas. Ojalá que esa proteína “alternativa” que están promocionando no termine siendo fabricada como el *Soylent Green* de la película **“Cuando el destino nos alcance”** y podamos seguir alimentándonos nosotros y nuestros descendientes con las proteínas de origen animal que han permitido la evolución del “homo sapiens”.

He dicho.

²⁸ Dawkins, 2022, Op. cit.

PRODUCCIÓN ANIMAL SOSTENIBLE. ADITIVOS PARA PIENSOS: BENEFICIO Y SOSTENIBILIDAD

ILMO. SR. DR. D. JOAQUIM BRUFAU DE BARBERÁ

*Académico de Número y Vicepresidente de la Academia
de Ciencias Veterinarias de Catalunya*

*Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Catalunya
Investigador emérito del IRTA*

12 de febrero de 2024

RESUMEN

Hablar de alimentación animal y aditivos en piensos representa hablar de seguridad alimentaria (entendido como salud), medio ambiente, eficacia y sostenibilidad. La percepción del consumidor sobre la agricultura y la ganadería es un asunto polémico. La UE ha establecido una nueva propuesta o acuerdo denominado “Green Deal”. Esta propuesta quiere ser una apuesta para la mejora de la sostenibilidad de los sistemas, para conseguir una Europa del 2050 como un territorio considerado neutro climáticamente en relación con el proceso de cambio climático. Hoy, el ciclo de vida de la producción animal tiene la producción de piensos como uno de los aspectos más relevantes para identificar su responsabilidad en la huella de carbono. El ciclo de vida (LCA) del uso de aditivos en pienso para la producción animal puede ser valorado por los efectos sobre la composición, eficiencia, reducción de pérdidas y reducción de emisiones.

Palabras clave: Alimentación animal, sostenibilidad, ciclo de vida, piensos, aditivos.

SUMMARY

Talking about animal feed and feed additives represents talking about food safety (understood as health), environment, effectiveness and sustainability. Consumer perception of agriculture and livestock is a controversial issue. The EU has established a new proposal or agreement called the “Green Deal”. This proposal wants to be a commitment to improving the sustainability of the systems, to achieve a Europe in 2050 as a territory considered climate neutral in relation to the climate change process. Today, the life cycle of animal production has feed production as one of the most relevant aspects to identify its responsibility in the carbon footprint. The life cycle (LCA) of the use of feed additives for animal production can be assessed by the effects on composition, efficiency, reduction of losses and reduction of emissions.

Keywords: Animal feed, sustainability, life cycle, feed, additives.

INTRODUCCIÓN

Hoy hablar de alimentación animal y aditivos en piensos representa hablar de seguridad alimentaria (entendido como salud), medio ambiente, eficacia y sostenibilidad en términos muy definidos y precisos. Esta última calificación representa hablar de la validación del ciclo de vida (LCA). También tenemos que considerar la producción animal bajo un principio de economía circular.

¿Por qué hablamos de Producción Animal Sostenible?

La producción animal, al igual que todo el sector agroalimentario, está sometido a una observación crítica por parte de la sociedad de consumo occidental desarrollada. Esta valoración crítica ha inducido una percepción negativa por parte del consumidor. La presente presentación no va a solventar el problema de la percepción, si bien voy a exponer criterios que permitan objetivar el rango de sostenibilidad del sector, e incrementar el valor del sector.

Como nos considera la sociedad:

- El sector agroalimentario es el principal consumidor de agua.

- La producción animal, más el sector agroalimentario, produce el 26% de la contaminación de gases invernadero.
- La población vegana tiene una visión negativa sobre el consumo de carne.
- Cada vez más sensibilidad sobre los sistemas intensivos de producción animal.
- La ganadería es un concepto ligado a la industrialización.
- La sociedad, en general, está muy alejada del campo y de su entorno.

En definitiva, la percepción del consumidor sobre la agricultura y la ganadería es un buen tema para el periodismo de investigación, todo parece ser un buen sustrato para generar polémica. Recientemente, en un canal de televisión, se ha hablado de la producción porcina, y su relevancia en Cataluña, bajo un título “Porca Miseria”, título despectivo, con una duración de una hora, sin hablar en ningún momento de cómo el sector está implicado en la superación de los retos, sólo exposición de los retos medioambientales y poca valoración económica de lo que significa la producción porcina sobre el territorio.

RETOS DE LA PRODUCCIÓN ANIMAL

En general, la ganadería tiene unos retos importantes a gestionar:

- Reducción de las emisiones de nitrógeno.
- Mejora del bienestar animal mejorando instalaciones.
- Producción animal con uso prudente de antibióticos.
- Introducción de una mayor diversidad de ingredientes en la alimentación animal.
- Aprovechamiento y uso de productos residuos del sistema agroalimentario.
- Incremento de la bioeconomía circular.
- Valoración de la productividad del sistema mediante indicadores de la huella de carbono.

PRODUCCIÓN ANIMAL EUROPEA BAJO LA GOBERNANZA DEL “GREEN-DEAL”

El gran reto de la humanidad es hacer posible un mundo sostenible frente a un gran crecimiento de la población mundial, en un entorno de cambio climático. Hoy conocemos que la población del mundo será superior a los 9.000 millones de personas, para el año 2050. Esta cifra representa un crecimiento entre el 28-30 % de la población actual. La población europea no será superior al 10% de la población global.

Hacerlo posible significa que las necesidades de la población se puedan mantener sin afectar las condiciones ambientales y, por tanto, no condicionar el cambio climático de forma más negativa.

La actual comisión del gobierno de la UE, presidida por Úrsula Von der Leyen, ha establecido una nueva propuesta o acuerdo denominado “Green Deal”. Esta propuesta quiere ser una apuesta para la mejora de la sostenibilidad de los sistemas, para conseguir una Europa del 2050 como un territorio considerado neutro climáticamente en relación con el proceso de cambio climático.

Los objetivos de la Unión Europea (UE) son reducir las emisiones de carbono (CO₂), ampliar la superficie forestal, mejorar las condiciones de producción agraria (agrícola + ganadera), promover un transporte más sostenible, y potenciar las energías renovables. En definitiva, la UE quiere transformar Europa en líder mundial en sostenibilidad y competitividad. El sector primario agroalimentario tiene un papel muy destacado para obtener estos objetivos. Conocemos como el sector agroganadero es responsable del 26 % de la producción de gases de efecto invernadero (Poore. J. & Nemecek, T., 2018).

Debemos de recordar que la UE importa productos agrícolas esenciales, como la casi totalidad de la soja consumida en el territorio de la Unión. También importa un tercio de la carne de bovino. Esta situación permite, y permitirá, producciones en granjas con sistemas menos intensivos. Ahora bien, los productos importados provienen de países con directivas menos estrictas en relación con el medio ambiente y la sostenibilidad de Europa. La mayoría de los tratados de comercio internacional para la importación a la UE no establecen requerimientos sobre si los productos han sido producidos bajo condiciones de sostenibilidad. Por ejemplo, pocos contingentes de soja son importados bajo certificación de origen en el que el cultivo (suelo o territorio) no han sido desforestados recientemente.

Por tanto, parece, que el resultado de la propuesta puede provocar que los estados miembros de la UE traspasen o empeoren las condiciones ambientales a otras zonas del mundo, mientras ellos (estados miembros de la UE) pueden adquirir crédito para las políticas sostenibles y competitivas para el sector agrario.

La propuesta del “Green Deal” es relevante y, en consecuencia, deberá de superar los efectos que pueda significar una gran presión para países terceros. Europa, si quiere ser el faro de la sostenibilidad y competitividad para el sector agroalimentario, tendrá que responder a los retos mejorando la dirección del proceso. Por ejemplo, certificar el origen de la soja en función de la desforestación. La FEFAC (Federación Europea de fabricantes de piensos) ha completado una guía de cómo controlar y comprar ingredientes de acuerdo con las responsabilidades ambientales y prácticas agrícolas respetando la tierra y las comunidades. De momento, el grado de certificación es bajo, según la misma FEFAC.

Hemos de superar el doble rasero. Europa es resistente a la producción de cereales transgénicos. Pero Europa importa soja y maíz GMO de Brasil, Argentina, USA y Canadá. Por tanto, las necesidades de proteína y energía requeridas son producidas bajo estándares, con una regulación diferente. El gran reto será cómo la nueva propuesta europea puede ser una guía para la producción en otras zonas.

En realidad, el “Green Deal” tendrá que permitir cubrir las necesidades de la UE, y en este sentido, tendrá que resolver los siguientes aspectos, tal como indica Richard Fuchs *et al.*, 2020, en un excelente artículo de “Nature” (octubre 2020).

1. Armonizar los procesos de sostenibilidad, y desarrollar-promover certificaciones en relación con los productos importados, aspecto de gran dificultad que comporta realizarlo o implementarlo en los tratados comerciales con países terceros.
2. Valorar el impacto global e identificar las consecuencias de la política sobre la reducción de fertilizantes, pesticidas o de reducción de desforestación. La dificultad o reto es como definir el sistema de control de forma efectiva.
3. Frenar la producción de bioenergía, y reducir o prohibir la importación de ingredientes para la alimentación con destino a la bioenergía. Valorar las consecuencias sobre el uso del territorio.

4. Valorar la huella europea de carbono. Cada ciudadano europeo importa aproximadamente una tonelada de dióxido de carbono por año en productos importados. La presente propuesta del “Green Deal” deberá de reducir el riesgo de perpetuar las circunstancias presentes.
5. Reducir, y promover un consumo inferior de carne y productos lácticos, no siempre fácil, por motivos éticos y morales.
6. Incrementar la producción local o doméstica (proximidad), a pesar de que en las recientes décadas la PAC ha subvencionado superficie y no producción. Ahora toca intensificar y recuperar superficie para producir y reducir presión en las zonas de producción tropicales. La UE tiene que promover la práctica de nuevas tecnologías (técnicas de edición genética) que amplíen la capacidad de producción mediante producciones sostenibles.

ADITIVOS EN PIENSOS: BENEFICIO Y SOSTENIBILIDAD

La regulación sobre aditivos en Europa está recogida en el Reglamento (EC) N° 1831/2003 of the European Parliament and the Council of 22 September 2003.

En Europa, el uso de aditivos ha sido, como es natural, un instrumento para la industria de fabricación de piensos, utilizado de forma importante, y lo ha hecho bajo una regulación comunitaria desde 1970 (Council Directive 70/524/EEC of 23 November). Esta regulación se ha modificado en varios aspectos y siempre ha estado orientada hacia una mejora de la seguridad del consumidor final. Al entrar en vigor la nueva Directiva de la Unión Europea de 2002, en la que se establecen nuevos principios para superar los problemas de la seguridad alimentaria generados en torno a las crisis de finales de los años 90, vacas locas, dioxinas, etc. (Regulation (EC) N° 178/2002 of the European Parliament and the Council of 28 January 2002), se modificó la Directiva de aditivos para pienso con una nueva version, la cual comportó unos cambios importantes (Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and the Council of 22 September 2003). Por tanto, desde 2003 tenemos unos nuevos principios sobre el uso y control de aditivos.

La nueva regulación sobre aditivos 1831/2003 es el resultado de 35 consideraciones. Se produce la implementación de las principales acciones indicadas en la regulación 178/2002 y otras más específicas. Las acciones son el resultado y la consecuencia de las valoraciones que se han efectuado del riesgo que comporta la inclusión de sustancias aditivas en el pienso y agua de bebida de los animales, sean animales de

consumo o de compañía. Además, la nueva regulación debe aportar protección para el consumidor, la salud animal, el bienestar animal, la protección del medio ambiente y la protección para los operarios de la cadena alimentaria. Como puede comprobarse en esta nueva regulación se introduce el concepto de bienestar animal como un nuevo elemento.

Hoy, el ciclo de vida de la producción animal tiene la producción de piensos como uno de los aspectos más relevantes para identificar su responsabilidad en la huella de carbono. El primer informe sobre el tema fue realizado en Europa por Blonk *et al.*, 2009, y publicado por Wageningen UR “Towards a tool for assessing carbon footprints of animal feed”. Este documento informó sobre la metodología y las iniciativas realizadas para evaluar las emisiones causadas en los diversos procesos de la fabricación y transporte del sistema. Determinó diversas conclusiones y estableció que se debería estudiar los efectos sobre la huella de carbono por parte de la aplicación de aditivos en pienso. El mismo equipo (Blonk *et al.*, 2021) con soporte de la empresa DSM ha presentado una publicación sobre la aplicabilidad de una guía para determinar el ciclo de vida (LCA) del uso de aditivos en pienso para la producción animal. En este sentido el Dr. David Torrallardona, del IR-TA, en su discurso de ingreso como académico numerario a la Academia de Ciencias Veterinarias de Cataluña (Revista de la “Acadèmia de Ciències Veterinàries de Catalunya - ACVC”, 2023) trató del tema y estableció diversos criterios que pueden ser usados para determinar la sostenibilidad medioambiental en la producción ganadera. Estableció cuatro criterios: **composición de los** ingredientes en el pienso, mejora de la **eficiencia** (índice de conversión), conservación del pienso, ingredientes reduciendo **malbaratamiento**, y efecto sobre **emisiones** al medio ambiente. Recomendando la lectura de este discurso, y en especial, la tabla que pretende valorar los beneficios de sostenibilidad producidos por categoría de aditivos (tecnológicos, sensoriales, nutricionales, zootécnicos y coccidiostáticos y histomonostáticos) frente a los criterios anteriormente mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Blonk, H. *et al.* (2009). Towards a tool for assessing carbon footprints of animal feed. LEI Wageningen UR.
- [2] Blonk, H. *et al.* (2021). The applicability of LCA guidelines to model the effects of feed additives on the environmental footprint of animal production.

- [3] Fuchs, R. *et al.* (2020). Europe's Green Deal offshores environmental damage to other nations. *Nature*, 586. 671-673.
- [4] Poore, J., & Nemecek, T. (2018). Reducing food's Environmental impacts through producers and consumers. *Science*, 360. 987-992.
- [5] Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002.
- [6] Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003.
- [7] Torrallardona, D. (2023) Sostenibilitat de la producció ramadera: paper de l'alimentació i dels additius per a pinsos. *Revista de l'Acadèmia de Ciències Veterinàries de Catalunya*.

UTILIZACIÓN DE MARCAPASOS EN PEQUEÑOS ANIMALES

DR. D. LAÍN GARCÍA GUASCH

*Responsable del Servicio de Cardiología y Respiratorio de hospitales IVC
Evidencia, Hospital Veterinari Molins (Barcelona) y Hospital Veterinario
del Mar (Barcelona)*

*Miembro del Servicio de Medicina Veterinaria e Investigación Terapéutica
(Instituto Universitario de Investigación en Ciencias Biomédicas y
Sanitarias, ULPGC)*

4 de marzo de 2024

RESUMEN

Los marcapasos artificiales son dispositivos electrónicos diseñados para producir impulsos eléctricos con el objeto de estimular el corazón y generar el latido cardíaco cuando falla la estimulación fisiológica o normal. Estos impulsos se transmiten desde el generador hasta el miocardio mediante un cable conductor denominado electrodo. El objetivo de este documento es presentar los diferentes tipos de marcapasos según sus componentes y configuraciones, las diferentes técnicas de implantación, el manejo postquirúrgico y las posibles complicaciones que pueden presentarse.

Palabras clave: Marcapasos, electrodo, bradicardia, arritmia.

ABSTRACT

Pacemakers are electronic devices designed to produce electrical impulses to stimulate the heart and generate a heartbeat when physiological or normal stimulation fails. These impulses are transmitted from the generator to the myocardium by means of a conductive wire called an electrode or lead. The aim of this document is to present the different types of pacemakers according to their components and configurations, the different implantation techniques, post-surgical management and possible complications that may occur.

Keywords: Pacemaker, lead, bradycardia, arrhythmia.

1. INTRODUCCIÓN

Los marcapasos son sistemas electrónicos capaces de detectar la producción espontánea de estímulos eléctricos que generan el latido cardíaco. Si esta actividad eléctrica espontánea no aparece, estos dispositivos producen estímulos eléctricos que activan el miocardio y mantienen el ritmo cardíaco de la manera más fisiológica posible produciendo la sístole ventricular.

A principios de los años 30 se implantó por primera vez un marcapasos en medicina humana.^{1,2} Posteriormente en medicina veterinaria de pequeños animales, el primer marcapasos en perros no se implantó hasta el año 1.968, y unos años más tarde, en 1.985, en gatos.³⁻⁶ En España este avance se logró en 1.984 en el Hospital Veterinari Molins (Barcelona). Actualmente, en clínica de pequeños animales, la implantación de marcapasos constituye una opción terapéutica resolutive en animales con bradiarritmias sintomáticas. Debido a la gran evolución que continúa experimentando el campo de la arritmología, actualmente los estudios más pioneros que se están realizando en veterinaria se dirigen hacia nuevas técnicas de cateterización para el diagnóstico y tratamiento de diferentes arritmias como el mapeo eléctrico y la ablación de vías de conducción eléctrica accesorias, o a la implantación de desfibriladores.

2. INDICACIONES

Las principales indicaciones para la implantación de un marcapasos en pequeños animales son las bradiarritmias que produzcan síntomas y las alteraciones en la conducción eléctrica que no respondan a

un tratamiento y control médico como el bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado avanzado, el de tercer grado, la enfermedad del seno enfermo (síndrome taquicardia-bradicardia) y la aurícula silenciosa no asociada a hiperkalemia (Figura 1).⁷



FIGURA 1. Electrocardiogramas de bradicardia que pueden requerir la implantación de un marcapasos. A: Paro sinusal con pausa de 3 segundos y latido de escape supra-ventricular. B: Ritmo de escape aurículo-ventricular de baja frecuencia a 30 lpm. C: Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado con una frecuencia auricular de 180 lpm y un ritmo de escape ventricular a 30 lpm.

Mediante la implantación de estos dispositivos se pretende eliminar y prevenir los signos clínicos relacionados con la bradicardia, manteniendo el corazón en una frecuencia cardíaca que permita una buena calidad de vida. La aparición de estos signos depende del tipo de bradiarritmia, de si es constante o intermitente, de la existencia de ritmos ventriculares lentos, y de la existencia de enfermedades asociadas.⁸

Es importante no basar la decisión de implantar un marcapasos solamente a partir del resultado de un solo electrocardiograma, sino que es necesario basarlo en la existencia de unos signos clínicos relacionados con la arritmia junto con una exploración física del animal y con las pruebas complementarias necesarias.⁹

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los perros con bloqueos aurículo-ventriculares de tercer grado con ritmos de escape ventricular a una frecuencia entre 30-60 ppm suelen mostrar letargia, intolerancia al ejercicio y síncope. En ocasiones también pueden dar lugar a un fallo cardíaco congestivo y los signos que ello conlleva como tos, disnea, taquipnea, ascitis, debilidad generalizada, etc.^{5,7} Se considera una situación de tratamiento de urgencia cuando las frecuencias cardíacas son inferiores a 25 ppm.⁵

Es importante también tener en cuenta que en razas de gran tamaño es normal encontrar durante el sueño, un ritmo sinusal a una frecuencia inferior a 30 ppm y pausas sinusales de incluso 5 segundos, en ocasiones incluso con ritmos de escape ventricular. Además, en razas braquicefálicas, debido a un excesivo tono vagal, pueden presentar arritmias sinusales más marcadas y pausas sinusales de 1 a 3 segundos sin que ello sea patológico.

Por otro lado, los gatos con bloqueos aurículo-ventriculares de tercer grado pueden presentar ritmos de escape ventricular a frecuencias inferiores a 100 ppm sin ser sintomáticos y sin necesidad de implantar un marcapasos, mientras que a frecuencias inferiores a 90 ppm suelen presentar letargia e incluso fallo cardíaco congestivo.

Antes de determinar si nuestro paciente es un buen candidato para implantar un marcapasos se debe realizar una evaluación completa consistente en un correcto examen físico, hemograma y bioquímica general, electrolitos, serología de hemoparásitos, niveles de troponinas, urianálisis, electrocardiograma, radiografías torácicas, ecocardiografía, niveles de T4 y TSH, y test de estimulación con ACTH. En algunos pacientes con arritmias intermitentes también puede ser necesario la realización de un registro Holter de 24-48 horas. Aunque en la mayoría de los casos estas bradiarritmias son idiopáticas, todas estas pruebas están orientadas a descartar problemas metabólicos, endocrinos, neurológicos y/o cardíacos asociados, que modifiquen su tratamiento y/o pronóstico e incrementen el riesgo de anestesia.

Existen alteraciones cardíacas como consecuencia de la bradicardia, por lo que en función del tiempo que lleva presente la bradiarritmia, se puede detectar en la ecocardiografía una cardiomegalia generalizada con dilatación de cámaras cardíacas, fallo sistólico, disfunción de las válvulas aurículo-ventriculares secundaria a la dilatación del ani-

llo valvular, e incluso azotemia prerrenal y fallo cardiaco congestivo. Sin embargo, todas estas alteraciones suelen resolverse pasadas una o dos semanas tras la implantación del marcapasos. Esta mejoría estructural y funcional no suele darse en pacientes con alteraciones asociadas a degeneración mixomatosa valvular o por alteraciones miocárdicas asociadas. En esos casos es importante valorar con objetividad los beneficios y riesgos de la implantación del marcapasos.

4. COMPONENTES DEL MARCAPASOS

Un marcapasos consiste en un generador de impulsos (batería), un electrodo que conecta el generador con el miocardio, y un equipo de programación.⁸⁻¹⁰

Generador de impulsos: consiste en una batería totalmente hermética que contiene todos los circuitos electrónicos necesarios para el funcionamiento del marcapasos. Su longevidad con baterías nuevas es de 7-14 años en función de la frecuencia de estimulación a la que se programen (Figura 2).



FIGURA 2. Generador de marcapasos diseñado para funcionar en configuración DDDR.

Electrodo: consiste en un cable aislado que permite la conducción de los impulsos eléctricos del generador al miocardio, provocando la despolarización cardíaca. Existen dos tipos de electrodos, unipolar y bipolar; ambos contienen un ánodo (polo positivo) y un cátodo (polo negativo). En ambos casos el cátodo es la cabeza del electrodo que se implanta en el miocardio, mientras que el ánodo, en el caso del electrodo unipolar es la batería formando, una espícula de gran tamaño en el registro electrocardiográfico; mientras que en los bipolares el ánodo se sitúa en el propio electrodo, proximal al cátodo y cerca del corazón, formando espículas de pequeño tamaño, disminuyéndose así las interferencias externas y la estimulación del músculo esquelético que se da en electrodos unipolares, en los que el generador debe contactar con el músculo esquelético y puede provocar una hiperexcitación del mismo e interferencias.

Existen además diferentes tipos de fijación de la cabeza del electrodo al miocardio; la pasiva, y la activa mediante estructuras retráctiles (Figuras 3A-B). Ambas formas de fijación son buenas, siempre que el electrodo se sitúe adecuadamente. Es importante resaltar que en veterinaria existen un 10% de casos de dislocación del electrodo, respecto al 1.5% o menos que se da en humana. Esto, posiblemente, sea debido a la falta de experiencia por parte del cirujano y a la mayor movilidad de los animales tras la implantación.^{7,11}



FIGURA 3A. Detalle del extremo distal de electrodos endocavitarios de fijación activa (con espiral) y pasiva (con espículas).



FIGURA 3B. Detalle del extremo distal de electrodos epicárdicos de fijación activa (con espiral) y pasiva (con orificios para sutura).

Telemetría (programador): mediante estos sistemas externos se programa el marcapasos durante y tras su implantación; también

permiten determinar los posibles problemas relacionados con una rotura o dislocación del electrodo, et tiempo estimado de vida de la batería, regular la sensibilidad en la detección de estímulos eléctricos espontáneos, la potencia de estimulación... Gracias a este dispositivo se pueden solucionar muchas de estas incidencias sin tener que volver a intervenir al paciente. Algunos centros de referencia disponen de estos programadores, aunque debido a que suelen tener un coste relativamente elevado y a que se utilizan muy esporádicamente, en ocasiones los marcapasos son revisados antes de su implantación, se monitoriza su buen funcionamiento mediante electrocardiogramas, y en caso de incidencias o bien para los controles periódicos del paciente, programadores de medicina humana vienen a nuestros centros para realizar el seguimiento (Figuras 4-5).¹²



FIGURA 4. Programador de telemetría.



FIGURA 5. Ajuste de programación mediante telemetría en un paciente con un marcapasos configurado en modo VVI.

Debido a la gran variedad de marcapasos disponibles, y con el fin de estandarizar su clasificación, se ha establecido un sistema de nomenclatura que permite identificar mediante un código de 3-5 letras el tipo de marcapasos y las funciones que ofrece (Tabla 1). La mayoría de los pacientes se tratan con un marcapasos VVI (o VVIR) (Figura 6). Este sistema consiste en implantar un único electrodo en la zona apical del ventrículo derecho que estimula y sensa el ventrículo; en caso de detectar actividad eléctrica espontánea la estimulación queda inhibida. Tiene el inconveniente de que no mantiene la sincronía entre aurículas y ventrículos ni la secuencia de activación ventricular normal que pueden dar lugar a complicaciones hemodinámicas ya que puede generarla una contracción ventricular en un instante en el que las válvulas aurículo-ventriculares aún estén abiertas.⁷

I	II	III	IV	V
Cámara estimulada	Cámara sensada	Respuesta al sentido	Modulación de la frecuencia	Estimulación multicameral
0 = Ninguna	0 = Ninguna	0 = Ninguna	0 = Ninguna	0 = Ninguna
A = Auricular	A = Auricular	T = De disparo	R = Respuesta a demanda	A = una o ambas aurículas
V = Ventricular	V = Ventricular	I = Inhibido		V = uno o ambos ventrículos
D = Dual (A + V)	D = Dual (A + V)	D = Dual (T + I)		D = cualquier combinación de A y V

TABLA 1. Nomenclatura para los diferentes modos de configuración de marcapasos.



FIGURA 6. Radiografía lateral de un paciente con un marcapasos VVI.

Para intentar prevenir estas complicaciones se puede utilizar un marcapasos VDD, los cuales estimulan el ventrículo, pero sensan tanto la actividad espontánea auricular como la ventricular.¹³⁻¹⁴ Cuando se detecta actividad auricular (onda P), tras un periodo de retraso, se estimula el ventrículo; pero si durante ese periodo se origina una despolarización ventricular espontánea la estimulación ventricular queda inhibida y se reinician los tiempos programados. Así mismo, si durante un periodo de tiempo demasiado prolongado no se detecta actividad auricular espontánea, el marcapasos se comporta como un VVI. Este tipo de configuración está indicada solamente en pacientes sin disfunción del nodo sinusal y se puede aplicar mediante el uso de dos electrodos

(apical y ventricular) o un único electrodo que dispone de un sensor auricular flotante que se ubica a nivel de la aurícula derecha (Figura 7). De todos modos, se ha demostrado que el tiempo de supervivencia media en perros con marcapasos VDD no difiere de forma estadísticamente significativa respecto a los pacientes con marcapasos VVI.¹⁵

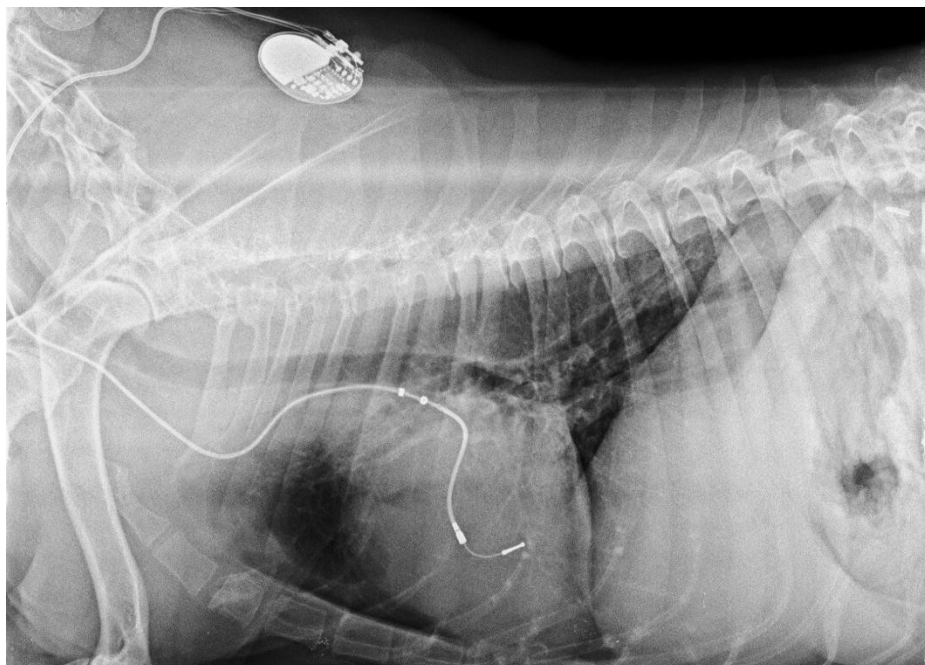


FIGURA 7. Radiografía lateral de un paciente con un marcapasos VDD.

Otras posibles configuraciones incluyen los marcapasos AAI (o AAIR) que funcionan igual que los VVI, pero a nivel auricular, y los DDD que estimulan y sensan tanto a nivel auricular como ventricular y que se inhiben en presencia de actividad espontánea generada en cualquier cámara. Los DDD están especialmente diseñados para su utilización en pacientes con disfunción del nodo sinusal.

5. ELECTROFISIOPATOLOGÍA

La vida clínica de un marcapasos depende de varios factores que pueden afectar tanto al generador como al electrodo. Estos parámetros incluyen el voltaje de estimulación, la resistencia, la duración del pulso, la frecuencia del marcapasos, y la vida residual de la batería.

Existen diversos conceptos relacionados con el funcionamiento del marcapasos que nos permiten supervisar su correcto funcionamiento e identificar posibles alteraciones y las causas que las pueden producir.¹²

Umbral de estimulación del marcapasos

El umbral de estimulación del marcapasos es la mínima energía necesaria para activar eléctricamente el corazón. La mayoría de los fabricantes aconsejan utilizar umbrales de estimulación que no superen los 2,5 V y los 0,5 ms. En caso de que sean necesarios voltajes superiores para una buena activación del corazón es aconsejable recolocar el electrodo. El umbral de estimulación se modifica tras la implantación del electrodo debido a la inflamación producida, incrementando durante la primera semana y estabilizándose posteriormente pasados 2-3 meses. Por este motivo es importante realizar un control pasado este tiempo y valorar su correcto funcionamiento.

Impedancia

La impedancia es la resistencia al flujo a través del electrodo. Debe determinarse tras la implantación ya que, debido a la inflamación, pasados unos días disminuye y posteriormente se estabiliza. Su valor óptimo se sitúa entre 250-1000 ohms. Mediante un control de la impedancia y el umbral de estimulación podemos identificar las siguientes alteraciones: rotura del electrodo (impedancia > 1200 ohms y umbral de estimulación alto), rotura del aislante del electrodo (impedancia < 250 ohms y umbral de estimulación normal o bajo), dislocación del electrodo (impedancia normal y umbral de estimulación alto).

Detección o sensado

La sensibilidad de un marcapasos consiste en la capacidad de identificar ritmos propios del corazón que permitan activar o desactivar al marcapasos.

6. TÉCNICAS DE IMPLANTACIÓN

Marcapasos temporal

Los marcapasos temporales pueden implantarse vía percutánea, epicárdica o vía esofágica. No obstante, la vía percutánea, a través de las venas yugular o femoral, son las más comunes. Este marcapasos

temporal debe ser implantado en pacientes que necesiten una rápida estabilización, pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones severas durante la anestesia o en pacientes con arritmias transitorias como causa de los signos clínicos.¹⁶ También se puede utilizar el marcapasos temporal externo que estimula de forma transcutánea a partir de unos parches que se colocan a ambos lados del tórax. Esta estimulación debe realizarse siempre en pacientes anestesiados ya que en animales conscientes generan bastante malestar cada vez que se produce una estimulación. Una vez implantado el marcapasos permanente, el temporal debe ser desconectado con el fin de evitar interferencias con el marcapasos definitivo. En animales en los que no es posible la implantación de un marcapasos temporal, se puede utilizar de forma alternativa una infusión de isoproterenol (0,01 mcg/Kg/min) con el fin de aumentar la frecuencia cardíaca y evitar problemas en caso de que fallen los ritmos de escape ventricular que mantienen la frecuencia cardíaca en estos animales (Figura 8).

Marcapasos endocárdicos (implantación endocavitaria)

Los marcapasos endocárdicos con electrodos endovenosos son el método de implantación de elección en medicina humana y en veterinaria. A pesar de ser un método menos invasivo y con un tiempo de recuperación menor, tienen mayor riesgo de dislocación y requiere obligatoriamente de la utilización de fluoroscopia para su implantación, la cual se puede realizar a través de cualquiera de las dos yugulares, siendo preferible la derecha ya que ciertos animales tienen persistencia de la vena cava craneal izquierda y esta malformación congénita suele dificultar el acceso a la zona del ápex cardíaco. Aunque en algunos animales se puede realizar utilizando anestesia local, es preferible la anestesia general ya que disminuye el riesgo de dislocación y mejora la asepsia durante la intervención.^{7,10,17}



FIGURA 8. Marcapasos temporal.

Técnica de implantación: Inicialmente se coloca al animal en decúbito lateral derecho o izquierdo y se rasura toda la zona del cuello con el fin de obtener un mejor campo quirúrgico. Tras realizar una pequeña incisión en la piel sobre la zona de la vena yugular, se realiza una minuciosa disección hasta localizar la vena. Se disecciona el vaso, se coloca un torniquete para poder ligar la vena yugular cranealmente, y a continuación se realiza una venotomía caudalmente a la ligadura. A través de esta incisión se introduce el electrodo, y mediante un estilete o guía, se avanza guiados por la fluoroscopia, hasta situarlo en el ventrículo derecho lo más cercano al diafragma. A continuación, se fija en el endocardio de forma activa o pasiva y se conecta al generador para confirmar el correcto funcionamiento (Figura 9).¹² Una de las complicaciones más frecuentes consiste en colocar el electrodo demasiado profundo en el ventrículo derecho o incluso demasiado cerca del tracto de salida del ventrículo derecho incrementando el riesgo de una dislocación hacia la arteria pulmonar.¹⁸

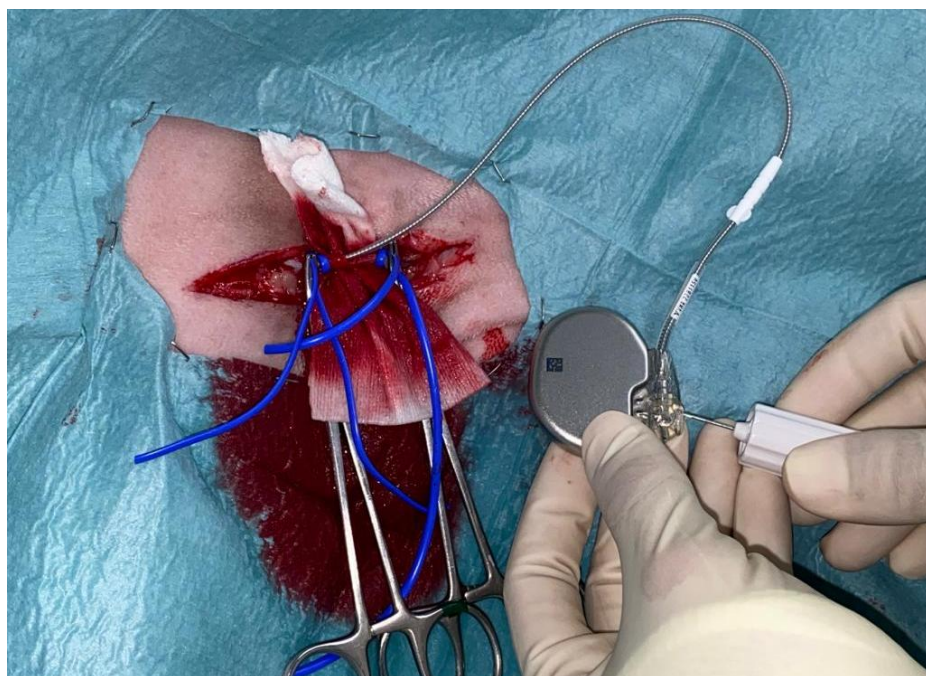


FIGURA 9. Fijación del electrodo al generador para confirmar que el electrodo está perfectamente implantado.

Mediante el programador de telemetría se determina el umbral de estimulación, el cual debe ser inferior a 1V y 0,5 msg, con una de-

tección mínima de 5mV y una impedancia entre 250-1000 ohms, para considerar óptima su localización.

Una vez fijado el electrodo se debe ubicar el generador. Para ello se crea un bolsillo subcutáneo a nivel interescapular en la zona de cuello o en el lateral del tórax según el tamaño del paciente y la longitud del electrodo. Generalmente se suele poder colocar en la zona interescapular, y para ello es necesario crear una tunelización subcutánea para hacer llegar el electrodo hasta el generador y realizar la conexión. Algunos marcapasos permiten colocar más de un electrodo (modelos bicamerales). En veterinaria lo más habitual es colocar solamente un electrodo en el ventrículo derecho, por lo que en caso de tratarse de un marcapasos bicameral se debe conectar un tapón que anule la conexión del generador que no se va a utilizar. Finalmente se cierra el bolsillo de forma habitual, intentando que quede el menor espacio posible entre la pila y el subcutáneo con el fin de evitar la formación de seromas. En pacientes de menor tamaño el generador puede ser demasiado grande como para colocarlo en el cuello o a nivel interescapular. En estos casos se puede realizar una tunelización del electrodo realizando el bolsillo subcutáneo a nivel abdominal (Figura 10). En este tipo de pacientes la capa muscular es muy delgada y existe riesgo de que se produzca una fistulización del generador a través de la piel, por lo que se debe realizar un vendaje con el fin de proteger la batería durante al menos un mes.

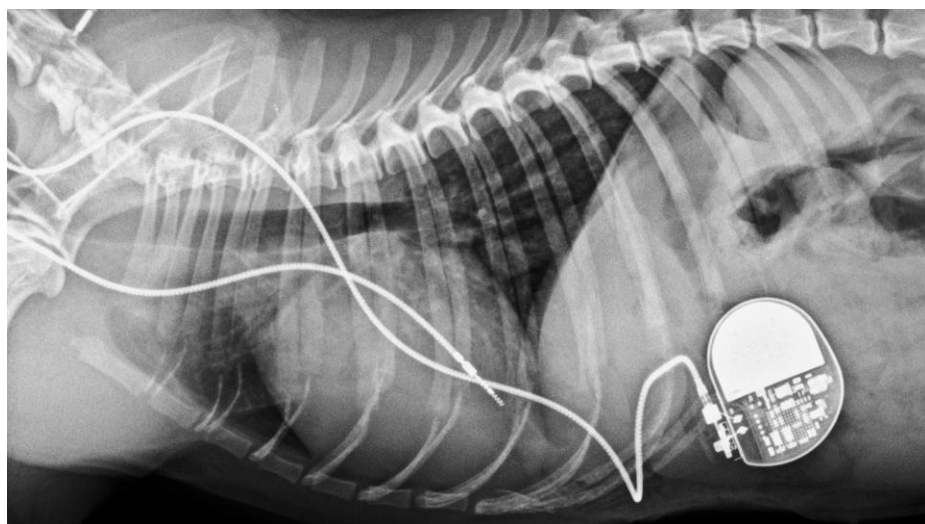


FIGURA 10. Radiografía lateral de tórax. Detalle de la ubicación del generador en la cavidad abdominal.

Marcapasos epicárdicos

La implantación de un marcapasos epicárdico requiere de una intervención quirúrgica con el fin de exponer el corazón y fijar el electrodo directamente en el pericardio (Figuras 11-12). Actualmente se prefiere la implantación endovenosa excepto en animales que requieran una toracotomía por cualquier otra razón, en casos de dislocación repetida del electrodo, y en caso de no disponer de un equipo de fluoroscopia para la implantación endocavitaria. Esta técnica tiene la ventaja de ofrecer una mayor seguridad en la colocación del electrodo, disminuye el riesgo de desplazamiento y permite una mayor fijación de este, aunque supone una intervención más agresiva con un riesgo anestésico y de recuperación mayor. Para la implantación de marcapasos epicárdicos se puede realizar un abordaje mediante toracotomía lateral, esternotomía o vía transdiafragmática.¹⁹

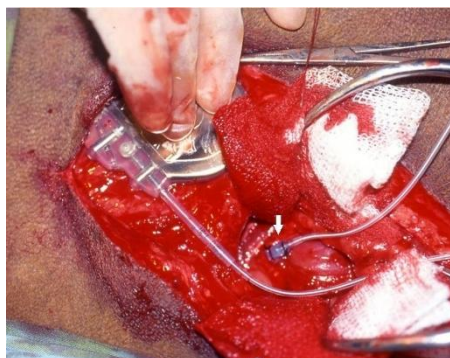


FIGURA 11. Detalle de la cirugía de implantación de un marcapasos con electrodo epicárdico (flecha).

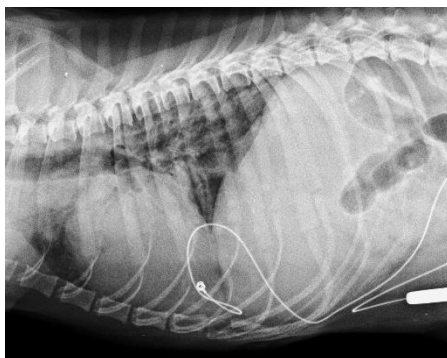


FIGURA 12. Radiografía lateral de un paciente con un marcapasos con electrodo epicárdico.

Técnicas de implantación: Mediante una toracotomía lateral izquierda o derecha a nivel del 5º espacio intercostal se visualiza el corazón y se realiza una pericardiotomía para exponer la superficie epicárdica ventricular. La implantación del marcapasos debe realizarse en el ventrículo izquierdo o derecho, cerca del ápex, evitando al máximo la vascularización. La fijación del marcapasos es activa, ya sea mediante suturas que se hacen directamente sobre el miocardio o bien mediante el sistema de implantación activa “screw-in” que permite la fijación del electrodo realizando dos giros y medio en dirección a las agujas del reloj. Una vez fijado el electrodo se debe crear un túnel subcutáneo a través del cual se pasa el electrodo hasta llegar a la última costilla don-

de se crea un bolsillo con la musculatura para colocar el generador y realizar la conexión.

Si el abordaje se hace mediante esternotomía, se debe realizar una incisión desde aproximadamente la sexta esternebra hasta la zona umbilical. Tras visualizar el corazón, el procedimiento de implantación es el mismo. Una vez colocado el electrodo, se realiza una incisión en el diafragma a través de la cual se introduce el electrodo hasta situarlo en la cavidad abdominal donde se conecta al generador. Éste puede dejarse libre en la cavidad abdominal o bien fijarse en un bolsillo subcutáneo en la pared abdominal.

Finalmente, la técnica transdiafragmática se realiza mediante una incisión desde el ombligo hasta el xifoides. A continuación, se realiza una incisión en la parte muscular del diafragma para visualizar el corazón. Tras hacer una pericardiectomía y retraer el corazón hacia la cavidad abdominal, se implanta el electrodo del mismo modo que se ha descrito previamente. Es importante dejar una parte de electrodo sobrante en cavidad torácica con el fin de evitar la tensión antes de cerrar el diafragma y conectar el electrodo al generador situado en la cavidad abdominal, libre o en un bolsillo en la pared abdominal.²⁰

7. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Los pacientes deben quedarse hospitalizados al menos durante 24-48h con el fin de controlar la evolución y disminuir la actividad. Se debe administrar antibioterapia sistémica durante 7-10 días. Especialmente en pacientes nerviosos se recomienda administrar algún fármaco sedante y confinarlo en jaulas con el fin de disminuir el riesgo de dislocación del electrodo. El protocolo de seguimiento consiste en realizar radiografías, electrocardiograma y telemetría tras la implantación, radiografía y electrocardiograma a las 24 horas con el fin de identificar modificaciones, evaluar el umbral de estimulación (telemetría) a la semana de la implantación, radiografía y electrocardiograma a los 10-14 días coincidiendo con la retirada de los puntos de la piel, radiografía, electrocardiograma y telemetría a los 3 meses, y radiografía, electrocardiograma y telemetría cada 1 o 2 años en función de la evolución.

En ocasiones no existe la posibilidad de realizar un estudio completo de la función del marcapasos mediante telemetría con la frecuencia deseada por lo que se puede monitorizar el correcto funcionamiento del marcapasos mediante en el registro electrocardiográfico, en el cual

se debe valorar la frecuencia cardíaca (debe ser constante y correspondiente a la programada), la morfología de las ondas (debe mostrar la espícula generada por el marcapasos, la cual será mayor o menor según sea unipolar o bipolar), y la existencia de captura (que detrás de cada espícula del marcapasos exista un complejo QRS).

8. COMPLICACIONES

Las posibles complicaciones que pueden surgir tras la implantación del marcapasos pueden ser consecuencia de una técnica incorrecta, de alteraciones en el electrodo o el bolsillo donde se coloca la batería, de una función eléctrica o mecánica incorrecta del marcapasos, o de la propia enfermedad del paciente.^{7,17,21}

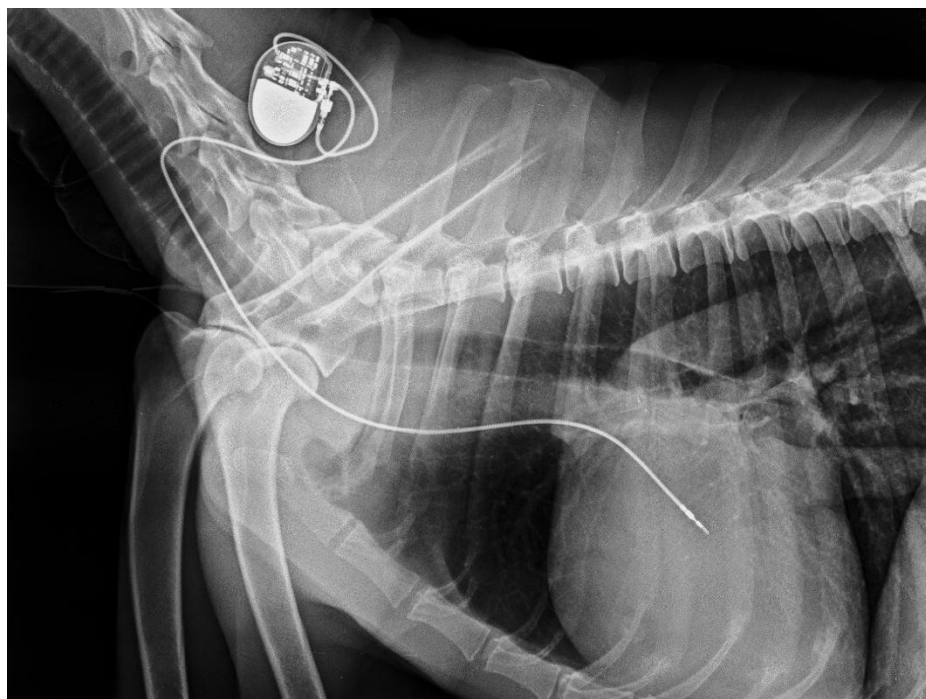


Figura 13. Radiografía lateral de tórax. Detalle de la dislocación del electrodo endocavitario.

Dislocación del electrodo

La dislocación del electrodo es una de las complicaciones más frecuentes en los marcapasos endocavitarios (Figura 13). Suele ocurrir durante los primeros días o semanas tras la cirugía. Las causas de dislo-

cación pueden ser una fijación inapropiada, excesivo movimiento del cuello, de la batería, o excesiva tensión del electrodo. Se debe sospechar ante la recurrencia de los síntomas y una pérdida completa o intermitente de la actividad del marcapasos. Una macrodislocación se puede detectar mediante radiografía o fluoroscopia, mientras que una microdislocación se confirma con telemetría mostrando un incremento en el umbral de estimulación con voltajes altos e impedancias normales.^{7,11,12,22}

Pérdida de captura

La falta de captura se define como la incapacidad, por parte del marcapasos de provocar una despolarización ventricular. Esto puede manifestarse en el electrocardiograma mediante la aparición de espículas no asociadas a los complejos QRS o bien sin la aparición de dichas espículas. Una pérdida de captura puede ser consecuencia de una batería agotada, un fallo en el circuito interno del marcapasos, una rotura del electrodo o del aislante, falta de conexión entre la batería y el electrodo, un exceso de detección, falta de contacto de la batería y el tejido muscular en marcapasos unipolares, una dislocación del electrodo, una perforación miocárdica o una mala colocación del marcapasos. Esta pérdida de captura también puede ser consecuencia de un “exit block” (bloqueo de salida) debido a una excesiva fibrosis miocárdica alrededor del electrodo. Esto puede evitarse o tratarse mediante la utilización de corticosteroides. Es importante conocer la causa de la pérdida de captura e intentar solucionar el problema, si es posible, aunque en ocasiones es necesario cambiar el marcapasos. En ocasiones modificando la programación del marcapasos incrementando el voltaje y el tiempo de pulsación se puede solucionar temporalmente el problema, aunque la sustitución del marcapasos será necesaria.

Detección inadecuada

Debido a un exceso de detección del estímulo cardíaco puede producirse una pérdida de captura sin la aparición de la espícula del marcapasos. Esto puede provocar una interpretación de las ondas P y T como latidos propios del corazón y por consiguiente se inhibe el marcapasos. Esto debe solucionarse reprogramando el marcapasos a una detección menor. Por otro lado, una detección demasiado baja puede dar lugar a la formación de complejos de fusión o pseudofusión. Los complejos de fusión se producen cuando existe una estimulación simul-

tánea del corazón por estímulos propios y por el marcapasos, mientras que la pseudofusión se produce por sobreposición de la espícula del marcapasos y el complejo QRS debido a una estimulación cardíaca durante el periodo refractario.

Batería

Mediante el testado del marcapasos es posible determinar el tiempo de vida que le queda a la batería, pero en caso de que esta lectura no sea posible, se puede controlar valorando la frecuencia cardíaca del paciente ya que disminuciones de un 10% en la frecuencia cardíaca sugieren un tiempo de vida corto y sería aconsejable sustituirla con el fin de evitar problemas.

Fallo cardíaco congestivo

Algunos animales desarrollan un fallo cardíaco congestivo tras la implantación del marcapasos. Esto puede ser debido a la existencia de una cardiomiopatía asociada por lo que es importante realizar un estudio completo de la función miocárdica antes de la cirugía. Es complicado valorar si el bloqueo es consecuencia de una cardiomiopatía incipiente o bien la bradicardia puede provocar a largo plazo un daño irreversible del miocardio.

Síndrome del marcapasos

El síndrome del marcapasos es una complicación que provoca la aparición de un fallo cardíaco congestivo como consecuencia de una falta de coordinación entre la contracción auricular y la ventricular. El tratamiento para los animales que desarrollen este síndrome idealmente sería implantar un marcapasos dual para que la contracción ventricular siempre se produzca con las válvulas aurículo-ventriculares cerradas.

Arritmias

La implantación del marcapasos puede inducir a la formación de arritmias que suelen aparecer durante el postoperatorio, aunque también pueden ser consecuencia de una enfermedad cardíaca asociada.

Infecciones

Las infecciones son poco frecuentes y pueden prevenirse y tratarse mediante una antibioterapia adecuada durante varios días. En ca-

sos complicados puede ser necesario cambiar el sistema (electrodo, batería o ambos), colocar drenajes y/o realizar cultivos y lavados con el antibiótico indicado en cada caso.¹²

Seroma y necrosis de la piel

La formación de seroma en el bolsillo donde colocamos la batería es una complicación común. Esto puede ser debido a una inadecuada hemostasis, excesivo daño durante la disección, bolsillos excesivamente grandes o cierre inadecuado del bolsillo. Para evitar la formación de seromas es útil aplicar presión sobre la batería mediante un vendaje durante los días posteriores a la intervención.¹²

Perforación miocárdica

La perforación cardíaca tras la implantación de un marcapasos es una complicación inusual cuya incidencia en veterinaria es del 2%. Normalmente sucede durante la implantación siendo muy raro que aparezca transcurridas las primeras 24 horas tras la cirugía. Puede producirse debido a la utilización crónica de esteroides, por utilizar un marcapasos temporal, electrodos demasiado largos, electrodos de fijación activa, o si las paredes ventriculares son delgadas.²³

Granuloma

Aunque su incidencia es muy baja, si se utilizan electrodos epicárdicos también se pueden formar granulomas en el lugar de implantación.

9. CONCLUSIÓN

Los marcapasos constituyen una opción terapéutica normalmente imprescindible en la mayoría de pacientes con bradiarritmias severas sintomáticas que no responden a tratamiento farmacológico. Aunque se trata de un dispositivo cuyo coste es relativamente elevado y que solamente se implanta en hospitales de referencia, desde hace más de 30 años son una opción fácilmente disponible en la clínica de pequeños animales que permite mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes solucionando definitivamente los signos clínicos asociados a su arritmia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Elmqvist R, Senning A. An implantable pacemaker for the heart. Proceedings of the Second International Conference of Medical Electronic Engineers. Iliffe, London; 1959.
- [2] Glen D, Nelson MD. A brief history of cardiac pacing, Texas Heart Institute Journal; 1993; 20(1); 12-18.
- [3] Buchanan JW, Dear MG, Pyle RL. Medical and pacemaker therapy of complete heart block and congestive heart failure in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1968; 152:1099-109.
- [4] Fox PR, Moise NS, Woodfield JA, Darke PG. Techniques and complications of pacemaker implantation in four cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 1742-1753.
- [5] Kittleson MD, Kienle RD. Interventional Antiarrhythmic therapy. Small animal cardiovascular medicine, Mosby, 1.988; 525-539.
- [6] Darke P, McAreavey D, Been M. Transvenous cardiac pacing in 19 dogs and one cat, *Journal of Small Animal Practice*, 1989, 30; 491-499.
- [7] Oyama MA, Sisson DD, Lehmkuhl LB. Practices and outcome of artificial cardiac pacing in 154 dogs, *J Vet Intern Med*; 2001; 15:229.
- [8] Darke P: Update: Transvenous Cardiac Pacing. En: Bonagura K: Kirk's current veterinary therapy XI Small Animal Practice, W.B.Saunders Company, 1.992; 708-713.
- [9] Moise NS. Pacemaker Therapy, En: Fox P, Sisson D, Moise NS. Textbook of canine and feline cardiology, W.B. Saunders Company, 1.999; 400-425.
- [10] Petrie J-P. Permanent transvenous cardiac pacing, *Clin Tech Small Anim Pract* 20:164, 2005.
- [11] Phibbs B, Marriott HJ. Complications of permanent transvenous pacing, *N Engl J Med*; 1985; 312:1428.

- [12] Estrada A. Chapter 249: Cardiac pacing. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. Textbook of Veterinary Internal Medicine 8th Edition; 2016; Elsevier; 2937-1951.
- [13] Bulmer BJ, Oyama MA, Lamont LA, Sisson DD. Implantation of a single-lead atrioventricular synchronous (VDD) pacemaker in a dog with naturally occurring 3rd-degree atrioventricular block, *J Vet Intern Med*; 2002; 16:197.
- [14] Bulmer BJ. VDD pacing in dogs: When, why and how to perform single-lead atrial synchronous, ventricular inhibited (VDD) pacing. *J Vet Cardiol*; 2006; 8: 25-39.
- [15] Lichtenberger J, Scollan KF, Bulmer BJ, Sisson DD. Long-term outcome of physiologic VDD pacing versus non-physiologic VVI pacing in dogs with high-grade atrioventricular block. *J Vet Cardiol*; 2015; 17: 42-53.
- [16] DeFrancesco T, Hansen BD, Atkins CE, Sidley JA, Keene BW. Noninvasive transthoracic temporary cardiac pacing in dogs, *J Vet Intern Med*; 2003, 17; 663-667.
- [17] Wess G, Thomas WP, Berger DM, Kittleson MD. Applications, complications, and outcomes of transvenous pacemaker implantation in 105 dogs (1997-2002). *J Vet Intern Med*; 2006; 20: 877-84.
- [18] Estrada AH, Maisenbacher HW III, Prošek R, Schold J, Powell M, VanGilder JM. Evaluation of pacing site in dogs with naturally occurring complete heart block, *J Vet Cardiol*; 2009; 11:79.
- [19] Orton EC. Epicardial pacemaker implantation in small animals. *J Vet Cardiol*; 2019 Apr; 22: 65-71.
- [20] Fox, P.R., Matthiesen, D.T., Purse, D., Brown, N.O. Ventral abdominal transdiaphragmatic approach for implantation of cardiac pacemakers in the dog. *J Am Vet Med Assoc*; 1986; 189, 1303-1308.
- [21] Bonagura JD, Helphrey ML, Muir WW. Complications associated with permanent pacemaker implantation in the dog, *J Am Vet Med Assoc*; 1983, 182 (2); 149-155.

- [22] Morales JL, Nava S, Márquez MF, González J, Gómez-Flores J, Colín L, Martínez-Ríos MA, Iturralde P. Idiopathic lead migration. Concept and variants of an uncommon cause of cardiac implantable electronic device dysfunction. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol* 2017; 3(11): 1321-29
- [23] García-Guasch L, Borges CS, Sousa P, Manubens Grau J. Identification and management of a subacute right ventricular perforation by an active-fixation permanent pacemaker lead in a dog. *J Vet Cardiol*; 2019; 22: 113-120.

**LA ACUICULTURA Y LA ECONOMIA AZUL:
HACIA UNA NUEVA DIMENSIÓN**

DISCURSO DE INGRESO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

ILMO. SR. DR. D. ALBERTO LÓPEZ-ASENJO GARCÍA

11 de marzo de 2024

**PRESENTACIÓN DEL ILMO. SR. DR. D. ALBERTO LÓPEZ-ASENJO POR EL
EXCMO. SR. DR. D. ARTURO RAMÓN ANADÓN NAVARRO**

Académico de Número y Presidente de la RACVE

Excmas. Señoras y Excmos. Señores Académicos,

Ilmas. Señoras e Ilmos. Señores Académicos,

Autoridades,

Familiares del Dr. Alberto López-Asenjo García,

Compañeros,

Señoras y Señores,

Queridos amigos.

Permítame expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España por concederme el honor de presentar en nombre de la Corporación al recipiendario Dr. Alberto López-Asenjo García como nuevo Académico Correspondiente de la RACVE, misión que para mí supone un gran privilegio y a la vez satisfacción. En la presentación destacaré los hechos más relevantes de sus datos bibliográficos-académicos y de su actividad profesional, lo que ha supuesto un esfuerzo y a la vez un reto por su intensa y rica trayectoria a lo largo de los años. En el Dr. Alberto López-Asenjo García convergen una serie de cualidades en las que, en primer lugar, me gustaría destacar su calidad humana y su devoción por nuestra profesión y el sentido del deber del servicio público. Tendrán ocasión de comprobarlo posteriormente cuando el Dr. López-Asenjo desmenuce las líneas de su discurso y despliegue su locuacidad.

DATOS BIOGRÁFICOS

El Dr. Alberto López-Asenjo García nació en Ávila el 5 de mayo de 1961, pero se considera gijonés puesto que creció en Gijón (Asturias), donde estudió en el colegio de la Inmaculada y formó parte del equipo de equitación del Club Hípico Astur. Nace accidentalmente en Ávila dado que su padre José Antonio, también veterinario, pertenecía al Cuerpo de Inspectores del Servicio Oficial de Inspección, Vigilancia y Regulación de las Exportaciones Agrícolas al Extranjero (SOIVRE), y estaba destinado en esta ciudad. Pronto Alberto se trasladaría a Madrid y posteriormente a Asturias, su verdadera tierra de corazón, donde su madre Carmen se vuelca en la educación de los cuatro hijos: José Antonio, Alberto, Ignacio y Javier acompañando al peregrinaje de su esposo en los distintos destinos nacionales e internacionales en los que estuvo trabajando su padre, Madrid, Ávila, Asturias y Bélgica. De sus padres recibe, al igual que sus cuatro hermanos, los valores de la cultura del esfuerzo, es decir una educación basada en los valores de la constancia, la perseverancia, la tolerancia y el sacrificio para convertirle en combatiente de su propio destino evitando el conformismo; la lealtad, el compromiso y la responsabilidad en su quehacer diario. También hereda de sus padres su afición por la música y la hípica

El Dr. Alberto López-Asenjo está casado con Yolanda Meana, Licenciada en Turismo, y es padre de tres hijos. Pelayo y Beltrán actualmente trabajan en Luxemburgo en el sector de la banca, y Constanza que ha orientado su vida profesional en el sector del turismo y la hostelería, como su madre, desempeñando su actividad en la cadena NH hoteles asesorando al cliente italiano.

El bagaje familiar le crea una clara impronta y vocación internacional, ya que el beneficiario ha ocupado puestos tanto en Embajadas del Gobierno de España como Organismos Internacionales en destinos tan diversos, como Marruecos y Mauritania, Bélgica, Italia y Francia.

DATOS ACADÉMICOS

El Dr. Alberto López-Asenjo García inicia sus estudios de Veterinaria en el año 1979 y obtiene la licenciatura en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid en el año 1984 dando el primer paso para desarrollar su carrera profesional, enfocándose en el ámbito de la pesca y acuicultura como especialidad académica. Por ello, en 1985 realiza el master en Acuicultura “Patología y Sanidad Animal en productos acuícolas” en la Universidad Complutense de Madrid y en ese mismo año, a los 24 años de edad, ingresa por oposición en el Cuerpo Nacional Veterinario del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación seguramente porque heredó esa vocación de servicio público que le transmitieron sus padres. Después de varios años de trabajo en la administración del Estado decide realizar su doctorado. En el año 2008 recibe el Diploma en Estudios Avanzados en Ciencias Veterinarias con la defensa del trabajo sobre “El uso de Fungicidas en Acuicultura” que le llevará en 2013 a defender su tesis doctoral en la Universidad Complutense de Madrid con el título: “Farmacocinética y Depleción de residuos de flumequina en doradas (*Sparus aurata* Linnaeus 1758)”, estudio llevado a cabo en el Departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. En dicha tesis estudió la biocinética de la flumequina en doradas, una fluoroquinolona empleada en diversas infecciones en especies acuáticas usando las curvas de concentración plasmática al análisis compartimental para el cálculo de los parámetros cinéticos. Y la curva de concentración tisular de flumequina para el cálculo del parámetro de seguridad alimentaria “tiempo de retirada” como medida de seguridad para el consumidor.

Desde su ingreso en el Cuerpo Nacional Veterinario no olvida su obligación de llevar a cabo una formación continuada, y como corolario de su formación complementaria cursa la diplomatura en “Comercio Exterior” (Ministerio de Comercio, Economía y Empresa), los cursos sobre: las “Comunidades Europeas” en la prestigiosa Escuela Diplomática del Ministerio de Asuntos Exteriores que le da conocimiento sobre el funcionamiento de las Instituciones Comunitarias, de “Gestión de Planificación, Economía y Recursos Pesqueros” en el Instituto Medite-

rráneo de Estudios Agronómicos, Zaragoza (1990), de “Gestión de los Asuntos de la Comunidad Económica Europea y de Instrumentos de Comunicación” en el Instituto Nacional de Administración Pública (INAP), Ministerio de Administraciones Públicas (1988), de Administración de Empresas en la Secretaria de Estado de Comercio del Ministerio de Economía y Hacienda de España, (1989), de “Instrumentos de Comunicación de la Administración Pública” en el Ministerio de Administraciones Públicas (1992), de “Formación de Formadores” (Ministerios de Educación y de Empleo) (2023), y recientemente un certificado de “Formación Sico-emocional en Prevención de Riesgos Laborales (CSIC-ASPY)” (2023-2024), una nueva manera de entender la seguridad y salud de los trabajadores y de las organizaciones basada en poner a su disposición soluciones específicas que la garanticen y la promuevan. Todas estas diplomaturas/cursos le fueron modelando su formación que siempre fue dirigida hacia la pesca y la acuicultura actividad que sustentan los medios de vida de casi 500 millones de personas en todo el mundo.

ACTIVIDAD PROFESIONAL

Tras superar los tramites de ingreso en el Cuerpo Nacional Veterinario, el Dr. Alberto López-Asenjo tiene el primer destino en 1986 como técnico en el sector pesquero dentro del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, incorporándose al Gobierno de Canarias como jefe de producciones ganaderas y miembro del equipo de negociación de Canarias para la adhesión de España a la Comunidad Económica Europea en el apartado de Agricultura y Pesca, que junto con el Capitulo Aduanero tuvieron esta especificidad para el caso de las islas Canarias. Como saben ustedes la entrada de España se hizo efectiva en 1986, pero la firma del Tratado de Adhesión en Madrid se produjo en junio de 1985.

Del Gobierno de Canarias pasa en el año 1987 a realizar una estancia (“*Stage*”) de un año en Bruselas (Bélgica), en la Dirección General de Pesca de la Comisión Europea, trabajando en los equipos de Estructuras pesqueras y de Acuerdos Internacionales de Pesca. Su vínculo con la acuicultura queda establecido a su regreso a Madrid en 1988 ocupando la jefatura de Servicio del mismo nombre, y que le permitió poner en marcha proyectos que tuvieron el respaldo de la Junta Asesora de Cultivos Marinos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, con la participación de la Comunidades Autónomas. Es-

tos proyectos fueron el pilar de lo que posteriormente se consolidó como los “Planes Nacionales de Cultivos Marinos”, establecidos por la Junta Nacional Asesora de Cultivos Marinos con la introducción de diversas especies de interés comercial como la producción en el mar de doradas, lubinas y corvinas bajo diversos modos, como las bateas, estanques o tanques, conocidos como viveros marinos.

De nuevo regresa a Bruselas a prestar servicio en la Representación Permanente (REPER) de España ante la Unión Europea, como apoyo a la primera presidencia de España en el Consejo Europeo a lo largo del año 1989. En el año 1990, ya en España, es nombrado Vocal Asesor del Fondo de Regulación y Organización del Mercado de los Productos de la Pesca y Cultivos Marinos y de Aguas Continentales, más conocido por el público en general como FROM, organismo autónomo del Gobierno de España, creado por Ley 33/1980, de 21 de junio y adscrito en aquel momento al Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (MARM). En este puesto administrativo de Vocal Asesor le permite tener una visión desde el punto de vista comercial de la acuicultura, así como de la importancia de la promoción y de los estudios prospectivos de los nichos de mercado.

La visión internacional de la pesca y la acuicultura la adquiere además gracias a su nombramiento como asesor y posterior jefe del gabinete de la Dirección General de Recursos Pesqueros de la Secretaría General de Pesca. Esta visión le da el respaldo para ser nombrado en marzo de 1993 Consejero de Agricultura, Alimentación y Pesca en las Embajadas de España en Marruecos concretamente en Rabat y Mauritania, donde se fragua su capacidad negociadora que le ha permitido participar en más de 600 rondas de negociación internacionales, tanto de agricultura y pesca como de cooperación al desarrollo. En este destino participó en las negociaciones comunitarias sobre cuotas y el acuerdo de pesca para Canarias con la Unión Europea

Es en 1996, cuando el Dr. López-Asenjo regresa a Bruselas (Bélgica), al ser nombrado Consejero de Pesca en la Representación Permanente (REPER) de España ante las Comunidades Europeas, donde ejerce una intensa labor, participando en las diferentes reformas de reglamentos comunitarios, disposiciones comunitarias obligatorias para todos los Estados miembros y directamente aplicables en ellos a partir de su publicación en el Diario Oficial y entrada en vigor, que darían forma a la Política Pesquera Común. Durante seis años participó en

numerosas rondas de negociaciones internacionales, hasta el término de la Presidencia Española de la Unión Europea en 2002, cuando regresó a Madrid como Director General de Estructuras y Mercados Pesqueros y Presidente del FROM en la secretaria general de Pesca Marítima del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Con respecto a su labor desarrollada en la Presidencia del FROM, hay que señalar que incrementó sustancialmente las acciones de promoción, tras los enormes éxitos derivados de las campañas “Pezqueñines” en los años 80 y particularmente, la puesta en marcha de proyectos de trazabilidad y producción sostenible en los productos de la pesca y de la acuicultura. En lo que se refiere a su labor como Director General de Estructuras y Mercados Pesqueros destaca la planificación de la actividad pesquera y de la acuicultura, la consolidación de la trazabilidad en los productos pesqueros y el refuerzo de las relaciones internacionales en materia de cooperación científica. Asimismo, tuvo un importante papel en la llegada de fondos comunitarios al sector pesquero español del Instrumento Financiero de Ordenación de la Pesca (IFOP) y el diseño del futuro Fondo Europeo de la Pesca (FEP).

En el año 2007 de nuevo deja Madrid y es destinado a Roma como Representante Permanente Adjunto ante la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y el Programa Mundial de Alimentos de la Naciones Unidas (PMA), periodo en el cual recibe el encargo por parte de Consejo de la FAO de reformar la estructura y gobernanza de la FAO. En este periodo fue Vicepresidente del 138 Consejo de la FAO, Vicepresidente del Comité de Pesquerías, Vicepresidente de la Conferencia para el establecimiento de un Registro Global de buques, Vicepresidente del subcomité de mercados pesqueros y también del Comité de Productos básicos en Alimentación. Igualmente ha sido miembro del Comité Ejecutivo del Programa Mundial de Alimentos de las Naciones Unidas, y del Comité de Gobernadores del Fondo Internacional de Desarrollo Agrícola (FIDA). La FIDA es una institución financiera internacional establecida en 1977 y un organismo especializado de las Naciones Unidas dedicado a erradicar la pobreza en zonas rurales, principalmente mejorando la productividad agrícola y el hambre. La misión del FIDA es facilitar a los habitantes de zonas rurales pobres de países en desarrollo, los medios para aumentar sus ingresos y mejorar su seguridad alimentaria.

De Roma se traslada a París en 2014 como Consejero de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino en la Embajada de España en París

(Francia), así como Consejero ante la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), participando en diversas reuniones internacionales de gran trascendencia como fue la Conferencia de Naciones Unidas sobre Cambio Climático (COP 21, París), en el foro de la Gobernanza del Agua y en el Foro Mundial Conjunto Agencia Internacional de la Energía (*Joint Global Forum International Energy Agency*). Durante este mandato en los años 2014-2015 fue Delegado en las negociaciones de Montreal sobre las emisiones de gases de efecto invernadero (OCDE) y Delegado para la gobernanza del agua (OCDE).

El Dr. Lopez-Asenjo ha intervenido en diversos simposios y encuentros tanto bilaterales como internacionales, donde podríamos destacar algunos ejemplos como el "Centro Europeo de Estudios de Derecho Agrario" (*European Centre of Agricultural Law Studies*), el "Revercedimiento de las Políticas Europeas en Cámara de Agricultura Permanente (*Greening European Policies at the Permanent Chamber of Agriculture*)", o la Reunión parlamentaria francesa sobre economía circular y política medioambiental ("*French Parliamentary Meeting on circular Economy and Environmental Policy*"). Asimismo, fue facilitador de compromisos y acuerdos en diversas reuniones celebradas con organizaciones interprofesionales agroalimentarias, francesas, italianas y españolas.

En el año 2017 es nombrado Secretario General de Pesca del Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medioambiente del Gobierno de España, donde sienta las bases para el establecimiento de una estrategia para el desarrollo de la "Economía Azul", en los sectores que abarcan la pesca extractiva, la acuicultura o la diversificación pesquera como el turismo marítimo. Esta estrategia buscaba una acción coordinada y coherente con la acción de los diferentes campos que conforman la Política Marítima Integrada, donde se destacaría la planificación espacial marina, o el despliegue de la energía eólica, minería submarina y otros actores económicos de la economía azul. En este sentido, y dada la formación y compromiso con la Acuicultura, consolida la Estrategia Española para el Desarrollo de la Acuicultura, aspecto que será una de las principales claves para garantizar la seguridad alimentaria durante los próximos años.

Cuando cesa como Secretario General se incorpora como Consejero en la Dirección General de Desarrollo Rural, Innovación y Política Forestal y luego como Consejero Delegado en el Instituto Español de

Oceanografía (IEO) que dependía del Ministerio de Agricultura, pesca y Alimentación y en el año 2000, el IEO estrenaba milenio pasando a depender del Ministerio de Ciencia y Tecnología hoy dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, como Centro Nacional del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), dedicado a la investigación en ciencias del mar, especialmente en lo relacionado con el conocimiento científico de los océanos, la sostenibilidad de los recursos pesqueros y el medio ambiente marino.

Todos estos ámbitos relacionados con la Economía Azul y la Seguridad Marítima son los que han ocupado en tiempo en estos últimos años del Dr. López-Asenjo, resaltando que es actualmente Experto Nacional Destacado en Misión de la Unión Europea para el desarrollo de Capacidades y Seguridad Marítima en el Cuerno de África. El Dr. Lopez Asenjo esta destacado en la misión de la Unión Europea para el desarrollo de Capacidades y Seguridad Marítima. En la actualidad es asesor marítimo en la “Misión de Capacitación de la Unión Europea” (EUCAP, *European Union Capacity Building Mission*) en Somalia (África), misión civil de gestión de crisis que apoya el desarrollo de la seguridad marítima Somalí y de una capacidad policial más amplia. También tiene funciones para el desarrollo de la Economía Azul y la lucha contra la pesca ilegal, no declarada y no reglamentada y es experto adscrito por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

En definitiva, el Dr. Lopez-Asenjo posee 38 años de experiencia en los sectores de la pesca, la agricultura y la alimentación, sectores a los que se ha dedicado con sentido del deber.

CONDECORACIONES Y RECONOCIMIENTOS

En el desempeño de esta tarea, la Unión Europea le acaba de conceder la medalla al mérito del Servicio Exterior Europeo (EUCAP-Somalia), galardón que se une a un extenso elenco de condecoraciones y galardones destacando la Gran Cruz al Mérito de la Armada, la Encomienda de la Orden del Mérito Civil, la Encomienda de la Orden de Isabel la Católica, la Cruz del Mérito del Cuerpo de la Guardia Civil (distinción plata). También es Caballero de la Orden del Mérito Agrícola de la República Francesa, Caballero de la Hermandad Internacional del Toisón de Bélgica, Caballero de la Orden de San Lázaro, y medalla de plata de la Asociación Nacional de Fabricantes de Conservas de Pescado y Mariscos (ANFACO). A su vez, es académico de número de

la Real Academia de la Mar y Académico Supernumerario de la Real Academia de Gastronomía. A nuestra Real Academia le ha dedicado tiempo interviniendo y asistiendo en varias ocasiones a sesiones científica en lo que ya hacía prever su espíritu académico.

A lo largo de mi intervención habrán observado su clara vocación internacional, con la descripción de los puestos que ha ocupado y que en la faceta de cooperación y formación de capacidades ha desarrollado una intensa labor. Cabe destacar la dirección o participación en hermanamientos administrativos (“*Twinnings*”) para alinear la legislación en los países candidatos a ingresar en la Unión Europea. Ha estado presente en esta tarea en Rumania, Polonia, Estonia, Lituania y Turquía.

Tampoco se puede olvidar su participación en proyectos de cooperación en países del continente americano como México, Perú, Ecuador, El Salvador o Panamá, y en países africanos, destacando, entre otros, Marruecos y Mauritania, por la importancia socioeconómica en sus sectores de pesca y acuicultura.

En relación con las publicaciones realizadas y en las que ha colaborado, nos encontramos una variada selección, con premios internacionales, como es el caso de la obra “El triunfo del Mar” editado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Otro aspecto a destacar del Dr. López-Asenjo es su prolífica participación en diversas publicaciones, enfocadas especialmente a la pesca y acuicultura, pero también a la gastronomía. Entre estas publicaciones, cabría destacar: “Las Conservas de Pescado y Mariscos en el siglo XXI”, “El pescado Congelado en el siglo XXI”, “La escanda asturiana” o el “Manual para estudiantes de Ciencias de la Gastronomía y la Alimentación” de la Cátedra Ferrán Adriá. Si nos centramos en publicaciones de carácter técnico, encontramos en tres sus publicaciones como “El libro blanco de la pesca”, “El sector de la pesca en Marruecos” o la “Seguridad Alimentaria en el sector de la pesca”, con motivo del 50 aniversario de la Asociación del Cuerpo Nacional Veterinario, asociación creada en 1954.

Con respecto a sus cualidades humanas les diré que es una persona próxima, muy respetuosa con una exquisita educación, y muy respetuoso con los demás y teniendo presentes sus principios éticos y de moralidad. Por ser poliglota pues habla además del castellano, inglés, francés e italiano, le permite mantener muy buenas relaciones internacionales en

especial con las organizaciones internacionales de pesca, FAO, Naciones Unidas, OCDE, Organización Mundial del Comercio, y organizaciones regionales de gestión de los recursos pesqueros (RFMOS). En definitiva, posee excelentes capacidades de comunicación como resultado del trabajo en equipos formados por personal de diferentes nacionalidades, culturas e idiomas así como adaptabilidad a situaciones nuevas e inesperadas en entornos multiculturales.

Quisiera ir concluyendo esta presentación haciendo una referencia al discurso de ingreso del Dr. Alberto López-Asenjo García que versará sobre “La Acuicultura y La Economía Azul. Hacia una nueva dimensión”.

En su presentación hace una prolija presentación de los antecedentes que encontramos en la acuicultura, ya sea continental como marina, y su potencialidad para suministrar una proteína de origen animal que se sitúa en estándares de sostenibilidad y productividad, convirtiendo esta producción ganadera en uno de los grandes activos de cara al reto de la seguridad alimentaria.

El recipiendario pone de manifiesto los factores limitantes que para el caso europeo deberán ser corregidos para alcanzar los niveles de crecimiento que se están experimentando a nivel mundial. En particular la necesaria simplificación normativa y la decidida apuesta por la innovación y desarrollo, con mención especial a la alguicultura. Para el caso español aporta una sugerencia novedosa como es la licitación “llave en mano”.

Considero adecuado mencionar la pertinente reflexión que el Dr. Alberto López-Asenjo García sobre el papel del veterinario en este sector y en contexto general de la Economía Azul.

Por último, el recipiendario concluye que, con la incorporación de la tecnología, y en particular la incorporación de Inteligencia Artificial junto con un enfoque integrador de usos y disponibilidades marinas, estamos en la mejor disposición para avanzar en esta nueva dimensión.

Por ello, querido Alberto, esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España reconoce en ti tu trabajo, valora tus méritos y su calidad, y se honra en acogerte como Académico Correspondiente, confiando en que ello te aporte un estímulo de colaboración permanente

con esta Institución y en especial con tu especialidad en este complejo campo de la pesca y la acuicultura. Recibe por lo tanto mi más cordial felicitación y le doy la bienvenida en nombre de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, en la que se encuentra grandes maestros y personas con grandes cualidades humanas e intelectuales y que no dudo podrá colaborar de forma estrecha e intercambiar y discutir sobre propuestas e ideas, así como de proyectos. Deseo manifestarle una prospera, estrecha y fortalecida colaboración con esta Real Academia.

Bienvenido.

He dicho.

**INTERVENCIÓN DEL ILMO. SR. DR. D.
ALBERTO LÓPEZ-ASENJO GARCÍA**

*A Leopoldo Cuellar, por su compromiso
In memoriam*

*“Uno recuerda con aprecio a sus maestros brillantes, pero con
gratitud a aquellos que tocaron nuestros sentimientos”
Carl Jung*

Con la venia.

Excmo. Sr. Presidente, muy ilustres Señoras y Señores Académicos, queridos amigos y familiares que me acompañáis en este solemne acto, mi agradecimiento.

Quisiera empezar mi discurso con mi reconocimiento a las personas que me prestaron siempre su apoyo, confianza y compromiso a lo largo de mi vida profesional y que me inculcaron la inquietud por afrontar nuevos retos. En esta galería de recuerdos, se encuentra el pro-

fesor Cuellar Carrasco, quien me introdujo en el mundo de la acuicultura a mediados de los años ochenta, y con quien tuve el privilegio de mantener numerosas conversaciones sobre la producción acuícola y de lo que se empezaba a definir como enfoque ecosistémico.

Así mismo, debo mostrar mi profundo agradecimiento y afecto al Presidente de esta Academia, el Profesor Anadón Navarro que junto la Profesora María Rosa Martínez Larrañaga, dirigió mi tesis doctoral relacionada con la acuicultura y el uso de antibióticos bajo el título de: “Farmacocinética y depleción de residuos de flumequina en doradas”. A ellos y al departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid mi gratitud.

Este agradecimiento lo hago extensivo a los académicos que tuvieron la generosidad de respaldar mi candidatura: el Profesor Jesús Ángel Fernández-Tresguerres, el Profesor Manuel Rodríguez Sánchez, el profesor Elías Fernando Rodríguez-Ferri, a mí apreciado Quintiliano Pérez Bonilla, así como a las Señoras y Señores académicos, por el honor que se me concede al aceptarme como miembro de esta Real Academia.

A lo largo de mi carrera profesional, he tenido el privilegio de contar con el apoyo y asesoramiento de personas que, desde la docencia, la investigación, la función pública o el mundo empresarial han encarnado lo que tan acertadamente Aristóteles decía: “Somos lo que hacemos con frecuencia. La excelencia no es un acto, es un Hábito”.

Ingresar en esta insigne institución me compromete a contribuir con toda mi dedicación y esfuerzo en defender esta excelencia.

También me gustaría resaltar mi gratitud hacia los compañeros y amigos: Javier Garat, Omar Collado, Manuel García, José Luis González por sus valiosas aportaciones.

Me queda destacar en este apartado de agradecimientos a mi familia, Yolanda, Pelayo, Beltrán y Constanza por apoyarme siempre de manera incondicional. A mis padres y a mis hermanos por ser referentes en mi vida.

Comienzo este discurso indicando que mi vida profesional, como funcionario de Cuerpo Nacional Veterinario, ha estado siempre ligada de una manera u otra al sector de la pesca y de la acuicultura.

Voy a centrar el eje de mi discurso en la actividad de la acuicultura, a menudo desconocida para el público en general pero que, a nivel mundial, supera en producción a la pesca extractiva y está llamada a cubrir la necesidad de proteína de pescado de la población mundial en los próximos años.

Creo necesario hacer un breve repaso de la historia de la acuicultura, desde sus orígenes hasta la actualidad, destacando la situación actual y los retos a los que se enfrenta esta importantísima actividad.

LA ACUICULTURA EN LA HISTORIA

Antecedentes históricos

Es sabido que el ser humano inicialmente dependía de la caza y recolección en tierra firme. Con el tiempo comenzó a explorar la posibilidad de "domesticar" los recursos acuáticos para su beneficio. Sobre este inicio de la acuicultura continental, encontramos referencias históricas que se remontan al antiguo Egipto, Mesopotamia o las regiones Indo-Pacíficas.

Es en la antigua China donde se encuentran las primeras evidencias documentadas de prácticas acuícolas, especialmente en la cría de carpas. El tratado sobre la cría de la carpa escrito por Fan Lei en el año 475 a.C. marca un hito en la historia de la acuicultura.

Posteriormente, la dinastía Han desarrolló sistemas combinados de cultivo de arroz y peces, estableciendo una relación simbiótica entre ambas actividades. La influencia de la acuicultura china se extendió a través de migraciones hacia otros países asiáticos, contribuyendo al desarrollo de la acuicultura continental en la región.

En Europa, los romanos introdujeron el cultivo de carpas desde Asia Menor hacia Grecia, Italia y posteriormente al resto del continente. La cría de carpas se popularizó en la Edad Media, especialmente en los estanques de los monasterios, donde los monjes desempeñaron un papel crucial en su desarrollo. Sin embargo, la trucha ganó popularidad como opción culinaria y sanitaria, especialmente después de que un monje francés del siglo XIV desarrollara técnicas exitosas de impregnación de huevos de trucha.

A partir del siglo XVIII, los avances científicos influyen de manera muy importante en todos los tipos de acuicultura, fomentando su

desarrollo a través de estudios que resultan en nuevas técnicas que mejoran las diferentes producciones acuícolas.

Es en este siglo cuando se logró por primera vez la reproducción artificial de la "trucha indígena" (*Salmo trutta fario*), aunque no fue hasta el siglo XIX que se realizaron las primeras importaciones de trucha arco iris desde Estados Unidos a Francia, lo que dio lugar a la acuicultura intensiva de salmónidos en agua dulce.

Así en 1842, el científico francés Jean Louis Armand Quatre-fages, considerado uno de los grandes impulsores de la acuicultura, Medico y Doctor en zoología, cuyo talento en la observación y su capacidad descriptiva son reconocidos. Fue el artífice de la fecundación artificial de huevos de trucha en la zona de los Vosgos. A partir de este evento, diversos científicos comenzaron a estudiar la reproducción artificial de peces, con la esperanza de obtener beneficios industriales del cultivo de peces. En 1852, se construyó la piscifactoría de Heninque en Francia, con el apoyo del gobierno francés, como modelo dedicado a la repoblación de los ríos, liderado por el Profesor Coste, quien había estudiado la acuicultura del imperio romano.

En Europa central se observa un creciente dinamismo a finales del siglo XIX; En 1882 se establece la primera piscifactoría para salmónidos en Eslovenia, y en 1894 la primera para ciprínidos en la actual Serbia.

Esta tendencia se da igualmente en Yugoslavia que experimenta un gran desarrollo, con cooperativas que abarcaban el 99% de la producción. Otros países como Rumanía y Checoslovaquia también lograron importantes producciones con el salmón del Danubio. En Europa Central destacaron Austria y Alemania.

Paralelamente, en otras partes del mundo, se llevaron a cabo estudios en diferentes especies, como la anguila y los ciprínidos en Japón durante la era Meiji.

Ya en los inicios del siglo XX, se inicia el desarrollo de la industria de la salmonicultura en el hemisferio norte.

Después de la Segunda Guerra Mundial, debido a la disminución de la abundancia de salmón silvestre en el Pacífico norte por la intensificación de la pesca, países como Japón, la Unión Soviética, Estados Unidos y Canadá comenzaron a cultivar salmón a gran escala.

En la década de 1960, Noruega comienza la cría de salmón. Sin embargo, la industria se enfrentó a importantes desafíos, como su rápido crecimiento y la falta de capacidad para abordar los problemas emergentes, lo que provocó el colapso de muchas empresas medianas y pequeñas. Como respuesta a estos retos, los empresarios optaron por agruparse para evitar el cierre de sus instalaciones, y ganar en tamaño que les permitiese desarrollar una tecnología de producción avanzada así como mejorar su capacidad exportadora, fenómeno que se sigue dando en la actualidad.

En las últimas dos décadas, la acuicultura noruega ha experimentado un notable crecimiento. Equipada con tecnología moderna, la industria compete eficazmente a nivel internacional y produce alimentos con alto valor nutritivo. Las zonas costeras han sido ideales para granjas piscícolas ecológicas, lo que ha llevado a un aumento en su número. A lo largo de los 21,000 kilómetros de costa noruega, existen alrededor de 750 granjas piscícolas, principalmente dedicadas al salmón atlántico y en menor medida a la trucha.

Sobre la Acuicultura Marina

Permítanme hacer ahora destacar un tipo de acuicultura, como es la acuicultura marina, que desde mi punto de vista es la que tiene mayor potencial de desarrollo en este enfoque de Economía Azul, y que tuvo como precursor un visionario gaditano llamado Lucius Junius Moderatus Collumella que ha pasado a la historia como Columela (4 d.C - 70 d.C).

Columela menciona en su obra "De re rustica" el uso de alevines de especies marinas como la dorada y la lubina para repoblar estanques artificiales de los patricios. Se desarrollaron técnicas de alimentación y tratamiento de enfermedades para estas especies, utilizando inicialmente frutas, cereales, quesos, así como otros cultivos, y más tarde, incorporando a este ciclo productivo, la actividad de pescadores que se dedicaban a capturar peces pequeños para alimentar a los grandes.

En la Edad Media, se combinó la extracción de sal de las marismas con la cría de peces, actividad establecida en lugares como las lagunas de Arcachon, la cuenca del Po y, en España, en los esteros de Andalucía. Este tipo de producciones sufrieron un abandono progresivo hasta finales del siglo XV, que prácticamente desapareció. Sin embargo, durante el siglo XVII, la acuicultura resurgió en el litoral francés, especialmente en las marismas.

En el ámbito de la acuicultura marina, Francia desempeñó un papel destacado. En esta ocasión, Quatrefages realizó investigaciones con el arenque, proponiendo la inseminación artificial de esta especie y popularizando la frase "podemos sembrar peces como sembramos semillas vegetales". El apoyo político a la acuicultura marina también fue notable, con la creación del laboratorio marino de Concarneau por el profesor Conte.

Con la construcción de naves industriales que funcionaban como fábricas alimenticias e instalaciones de explotación y repoblación marina, promovidas por asociaciones profesionales y sociedades científicas, se avanzó hacia una "explotación racional". Surgieron así grandes explotaciones basadas en la acuicultura marina en la costa Atlántica, comenzando en Arcachon y extendiéndose a otras áreas como el litoral bretón.

Lamentablemente, muchas de estas iniciativas perdieron impulso debido a los resultados insatisfactorios hasta que fueron revitalizadas con los conocimientos y avances provenientes de otras partes del mundo, donde se desarrollaron y especializaron en determinadas especies marinas. Por ejemplo, Estados Unidos se enfocó en el bacalao, Escocia e Inglaterra en los peces planos, y Noruega invirtió en ambos con el objetivo de repoblar localmente las zonas costeras para mejorar la pesca.

El cultivo de moluscos, crustáceos y algas

Tal como señala el informe de la FAO sobre el estado de la pesca y de la acuicultura, un elemento destacado de la producción marina es el relativo al cultivo de moluscos y crustáceos.

En este sentido, el cultivo de moluscos tiene sus orígenes en la antigua China, donde en el año 460 a.C. se documenta por primera vez una técnica para el cultivo de ostras, utilizando un sistema de bloques de piedra entrelazados. Posteriormente, también hay menciones al consumo de ostras, en obras de Aristóteles.

En Europa, se encuentran evidencias de ostricultura en áreas previas a la ocupación romana, como en desembocaduras en Urbino, y durante el imperio romano, donde Plinio el Viejo hace referencia a parques ostrícolas creados por Sergius Orata en el 160 a.C.

Aun con estos antecedentes, podríamos afirmar que el cultivo de ostras y otros moluscos no se desarrolló significativamente hasta el siglo XVIII.

Es a lo largo del siglo XVIII, cuando se inicia un movimiento de recuperación del cultivo ostrícola desde la zona de Pomerania en Alemania en 1753, y que al igual que los intentos posteriores de 1830 y 1843 fracasaron debido a la difícil orografía del litoral y la temperatura del agua.

El impulso europeo llegó desde Francia, donde Quatrefages propuso el cultivo de ostras en un discurso en la Academia en 1849. Esta propuesta contó pronto con el respaldo político y empresarial que supuso la creación de una comisión de piscicultores. Se llevaron a cabo con éxito proyectos de repoblación en la bahía de Saint Brieuc, en la Seyne y Toulon.

Por su parte, en Inglaterra, se realizaron ensayos con ostras en Southend y Herne-Bay siguiendo el ejemplo francés. Hubo otros intentos menos exitosos como fueron las experiencias en la isla de Hayluig y Langstron, gracias a lo cual se puso en evidencia la importancia de las condiciones ambientales como factor limitante para este tipo de cultivos. A finales del siglo XIX, solo se cultivaban ostras para engorde a partir de semillas importadas de Francia y Holanda, que también desarrolló el cultivo del mejillón.

Sin lugar a duda, es en el siglo XX, cuando el cultivo de ostras experimenta un gran desarrollo en los Estados Unidos, gracias a Wells que, en 1920, logró el cultivo de larvas de ostras mediante puestas inducidas. Rápidamente, otros países como Inglaterra o Japón aplicaron esta técnica y logran espectaculares logros. Desde entonces han seguido avanzando con el desarrollo tecnológico y el avance del conocimiento biológico.

En el caso del mejillón, su cultivo se remonta al año 1.235, cuando el marinero irlandés Patrick Walton naufragó en la bahía de Aiguillon, Francia. Durante este periodo de naufragio, observó cómo los mejillones proliferaban en los restos de su barco y comenzó a clavar estacas en la zona de marea para "cultivarlos" como alimento. Esta práctica evolucionó con el tiempo, alcanzando cierto desarrollo en el siglo XVIII en la ensenada de Venecia, en el mediterráneo francés y en Holanda.

En relación con el cultivo de almejas, si bien se realizaron intentos en Bretaña alrededor de 1879, el gran desarrollo de este se alcanza casi un siglo más tarde, en la década de los 70.

Por otra parte, en Japón, se desarrolló el cultivo de la vieira desde los años 30, primero con procesos de engorde y luego con colectores de semilla, estableciéndose sistemas que se mantienen en la actualidad.

Como he señalado anteriormente, es a lo largo del siglo XX que se experimenta un crecimiento notable en la producción y cultivos marinos, gracias al nivel de conocimiento alcanzado y los avances tecnológicos. También en el cultivo de algas.

En 1949, la investigadora inglesa, Kathelen Mary Drew-Baker, describió el ciclo completo de *Porphyra umbilicalis* (nori) lo que supuso un gran avance para el cultivo de esta alga.

A partir de la Segunda Guerra Mundial, diferentes países asiáticos comenzaron a desarrollar el cultivo de algas para la alimentación humana, y en Japón, en 1952, se publicó el primer libro de texto sobre el cultivo de algas marinas.

Así en los años 60, en Filipinas, se desarrolló el cultivo del género *Euchema*, basándose en las investigaciones del Dr. Doty.

Por su parte, la explotación intensiva de crustáceos se consideraba imposible a principios del siglo XVIII debido a la falta de conocimiento sobre su ciclo vital. Sin embargo, en 1830, Thomson descubrió algunas fases larvarias, y en 1860 se realizaron las primeras iniciativas con bogavante en Estados Unidos y posteriormente en Canadá, que se expandieron a Europa en el siglo XX. En 1885, se lograron las primeras larvas de manera artificial para repoblar.

En Europa, el cultivo de crustáceos se remonta a los años 20, cuando países como Alemania, Francia, Inglaterra y algunos países nórdicos realizaron las primeras experiencias con el bogavante (*Homarus vulgaris*), mientras que en Japón el profesor Fujiyama desarrollaba la cría del camarón kuruma (*Penaeus japonicus*) en los años 30.

Francia comenzó a interesarse por el cultivo del langostino desde 1968, aprovechando los estudios japoneses. Se instauraron programas piloto con *Penaeus japonicus* entre 1969 y 1974, sentando las bases del desarrollo del langostino en las zonas mediterránea y atlántica.

En 1975, se logró un avance importante con el control eco fisiológico de la maduración y la puesta, permitiendo la reproducción en

medios donde las condiciones naturales no lo permitían, marcando así el inicio del desarrollo intensivo del cultivo de langostino.

En Europa meridional, a partir de los años 70, dominada la cría completa de crustáceos y otros peces marinos, se comenzó a investigar especies apropiadas para la piscicultura marina costera, como el rodaballo, la lubina y la dorada. El conocimiento de su biología, rendimiento y valor económico, junto con la facilidad para cultivarlos, posicionó a estas especies en la acuicultura europea.

Acuicultura en España

Aunque hay referencias escritas sobre prácticas acuícolas en otras partes del mundo durante el imperio romano, la primera mención de acuicultura en la península ibérica se encuentra en el "Liber Iudiciorum" (Fuero Juzgo), un cuerpo de leyes de la época visigoda promulgadas por el Rey Recesvinto en torno a la segunda mitad del siglo VII d.C. Esto sugiere que en la época de los Reyes visigodos se llevaban a cabo prácticas acuícolas, heredadas del conocimiento romano como se acredita en las obras de Columela o Varrón.

En 1129 d.C., el arzobispo de Santiago, Diego Gelmírez, ordena y promueve la construcción de un criadero de truchas en la orilla del río Sar, considerado el primer criadero de truchas en la península ibérica. Posteriormente, en 1258, Alfonso X, el Sabio, promulgó normas de protección de peces inmaduros en las Cortes de Valladolid.

En la alta Edad Media, las órdenes monásticas asumieron el desarrollo de la piscicultura, creando estanques en diferentes monasterios como el de El Escorial en Madrid, el de San Martín de Castañeda en Sanabria y el de Yuste en Cáceres.

En cuanto a la acuicultura marina, en la zona de Murcia y Andalucía, los salineros promovían la entrada de alevines de peces y crustáceos en los estuarios, donde crecían hasta alcanzar tallas adecuadas para el consumo. También se practicaba la captura de peces con trampas y redes para mantenerlos estabulados en encañizadas.

El naturista Mariano de la Paz Graells desempeñó un papel fundamental en el impulso de la acuicultura española, que comenzó a desarrollarse en el siglo XIX, respaldado por la Reina Isabel II que concedió varias ayudas como terrenos en el Escorial o en la Casa de Campo para

llevar a cabo diversos estudios. Se publicó el Manual Práctico de Piscicultura, que documenta estas prácticas. En 1868 se creó el primer laboratorio ictiogénico en la Granja de San Ildefonso, aunque cerró poco después debido a la revolución de aquel año.

En 1866, se estableció una piscifactoría en el Monasterio de Piedra, en Aragón, con fines comerciales privados destinados al comercio de trucha, importando huevos desde Francia. Posteriormente, el centro fue arrendado al Ministerio de Fomento y se mantuvo esta situación hasta la actualidad.

También en el Lago Enol en Asturias, el científico Alfredo Truan logró la repoblación del medio con huevos fecundados de trucha. Cabe señalar, que inicialmente se consideró un fracaso, pero demostró su éxito años después.

A finales del siglo XIX, en 1882 se promulgó un Real Decreto sobre el desarrollo de la industria piscícola al crearse dos piscifactorías en Santander y Oviedo. Graells abogaba por la creación de observatorios marinos como laboratorios, y en 1886 se estableció la "Estación Marítima de Zoología y Botánica Experimentales" en Santander, la primera estación experimental del Instituto Español de Oceanografía. También se llevaron a cabo actuaciones en la ría de Boo en Cantabria en 1888.

Las experiencias francesas del profesor Coste reactivaron las actividades piscícolas con los moluscos en España. Por ejemplo, en 1863 el ayuntamiento de Hondarribia en el País Vasco inició actividades, y en Galicia existen referencias previas sobre extracciones en diferentes rías, como las de Cornide en 1768 o las de Graells.

En 1885, en Santander, Santoña y San Vicente de la Barquera se autorizaron parques de cultivo de ostras. Estos cultivos se establecieron mientras las poblaciones naturales se reducían debido a una explotación sin control y algunas enfermedades que surgieron. En la zona mediterránea, se tiene constancia de explotación ostrícola en las Islas Baleares.

En este punto, parece adecuado hacer una referencia a los orígenes de la producción acuícola dedicada a la repoblación cuyas primeras incursiones se remontan al final del siglo XIX y comienzos del XX, cuando se establecieron las primeras piscifactorías, con el objetivo de investigar y repoblar los ríos. Sin embargo, no fue sino hasta después de

la Guerra Civil cuando surgieron las primeras piscifactorías comerciales.

En este periodo, la trucha se convirtió en la especie dominante, gracias a su adaptabilidad al medio, facilidad de manejo y a la disponibilidad de alimento artificial.

Fue en la década de 1960 cuando la trucha emergió como una de las especies más importantes de la acuicultura continental en España, alcanzando, una década más tarde, un notable crecimiento con la creación de numerosas piscifactorías industriales, principalmente en el norte de la península. En esta labor tuvo un papel destacado el Instituto para la Conservación de la Naturaleza (ICONA).

En la acuicultura marina, las actividades se iniciaron en la década de 1930, cuando se comenzaron a explotar zonas costeras para la cría de peces marinos, dando lugar al surgimiento de las primeras empresas privadas dedicadas a esta actividad. Con el conocimiento adquirido a nivel internacional, especialmente en la década de 1970, se desarrolló una industria sólida en España, centrada en especies como el rodaballo, la lubina y la dorada.

Pero este crecimiento no ha estado exento de vicisitudes como las ocurridas en la década de 1980, donde la industria tuvo que hacer frente a nuevos desafíos, como enfermedades, crisis económicas y competencia comercial, lo que llevó al declive de algunas empresas y a la reorientación de otras.

En cuanto al cultivo de ostras, se llevaron a cabo experiencias exitosas, especialmente en Galicia, como en la Ría de Vigo en la década de 1930. Sin embargo, la sobreexplotación redujo los recursos naturales, lo que impulsó nuevas iniciativas de repoblación en diferentes áreas.

Mención especial merece el caso del mejillón, que desde los años 40 experimentó un gran impulso en Galicia, convirtiendo a España en uno de los principales productores mundiales. La implantación de tecnologías innovadoras, como el diseño en las bateas, contribuyó significativamente a este desarrollo.

En resumen, a lo largo del siglo XX, la acuicultura española experimentó un crecimiento significativo, no exento de retos y desarro-

llando técnicas innovadoras para la cría de diversas especies, tanto en agua dulce como marina.

La entrada en la Comunidad Económica Europea y la aplicación de normativas y planes estratégicos jugaron un papel fundamental en el desarrollo y expansión de esta industria en España.

Se puede decir, por tanto, que la acuicultura cuenta con una larga historia a sus espaldas, pero ha sido en las últimas décadas cuando se ha tomado conciencia de que puede ser una actividad socioeconómica relevante.

SITUACION DE LA ACUICULTURA A NIVEL MUNDIAL

La acuicultura, según la FAO, es una actividad dirigida a producir y engordar organismos acuáticos en su medio. También se define como el cultivo en condiciones controladas de especies que se desarrollan en el medio acuático (peces, moluscos, crustáceos y algas).

El contexto mundial durante los últimos 5 años, está siendo especialmente complicado. La pandemia global de Covid-19, unido a la invasión de Rusia a Ucrania o la situación en Israel y las restricciones al comercio por el Mar Rojo, ha llevado a tensionar de una manera notable el normal desarrollo de la economía a nivel mundial.

La actividad acuícola no es ajena a esta realidad y encara el futuro con grandes incertidumbres, altos precios de materias primas o costes energéticos disparados. Esta situación, como era de esperar, afecta a todos los eslabones de la cadena productiva, incluyendo al consumidor final, que ve elevados los precios de adquisición de los productos.

Tampoco podemos olvidar la amenaza creciente derivada del desarreglo climático que afecta a la biodiversidad, a los ecosistemas y que pone en riesgo nuestro bienestar y el de nuestras futuras generaciones.

En la actualidad, los sectores de la pesca y la acuicultura son el medio de subsistencia de millones de personas en el mundo. La FAO estima que 58,5 millones de personas trabajan en actividades relacionadas con la pesca y la acuicultura actualmente, siendo entorno al 35% en acuicultura, es decir, unos 14 millones de personas. Del total, de traba-

jadores una tercera parte son mujeres, con una mayor presencia en la acuicultura con respecto a la pesca.

Principales países productores

En el año 2021, la producción mundial de productos de la pesca extractiva y de la acuicultura fue de 218,4 millones de toneladas. En este punto, resulta necesario destacar que la acuicultura puso en el mercado 126,0 millones de toneladas, superando por noveno año consecutivo a la pesca extractiva.

En cuanto a los países productores de productos procedentes de la acuicultura, lidera de forma incontestable China, con 72,8 millones de toneladas y que supone un 57% de la producción mundial, seguida ya de lejos por Indonesia, India, Vietnam y Bangladesh.

Actualmente, la producción acuícola está altamente concentrada en unos pocos países, hasta el punto de que solo 10 países suponen más del 90 % de la producción mundial.

Ante estas cifras, la Unión Europea palidece, incluso considerándola como una sola unidad, su producción se situaría en 1,14 millones de toneladas.

En relación con el peso de España a nivel mundial, se situaría en 27ª posición, con 280 mil toneladas, si bien, ocupa el primer lugar dentro de la Unión Europea.

Cifras sobre especies y toneladas

Cabe señalar en relación con la acuicultura su diversificación y variedad en los cultivos, ya que, a nivel mundial, se están cultivando unas 444 especies acuáticas diferentes, entre peces, moluscos, crustáceos, algas y otros, según FAO.

En efecto, es a partir de 2021, con la consolidación de su cultivo las algas, en concreto el alga laminaria japonesa o kombu (*Saccharina japonica*) con 13,5 Mt y el alga eucheuma (géneros *Eucheuma* y *Kappaphycus*) con 7,1 Mt, que se sitúan en los puestos de cabeza de producción marina.

La tercera y cuarta especie son el ostión japonés (*Crassostrea gigas*) con 6,5 Mt y el langostino blanco (*Litopenaeus vannamei*) con 6,3

Mt que supero este año a la carpa china (*Ctenopharyngodon idella*) con 5,9 Mt.

Le siguen en volumen, el salmón, mejillón, las ostras y los camarones.

LA ACUICULTURA EN LA UNIÓN EUROPEA Y EN ESPAÑA

Cifras sobre especies y toneladas en UE y España

Hay una consideración previa a realizar y es que la UE importa más del 70% de los productos del mar que consume. En este sentido, los productos de la acuicultura de la UE representan solo el 10% del consumo del mercado interior.

Como ya se ha indicado, la acuicultura de la UE representa apenas el 1% de la producción acuícola mundial, aspecto que debemos mejorar de manera ineludible en el futuro.

Así, la acuicultura de la UE puede seguir mejorando su comportamiento medioambiental y contribuir a los objetivos del Pacto Verde Europeo y las estrategias relacionadas. Para ello, los Estados miembros establecerán un plan estratégico para el desarrollo de las actividades acuícolas en su territorio.

En cuanto a la Unión Europea, la producción acuícola se desarrolla mayoritariamente en aguas marinas (73,8 %), y el resto en agua dulce, según los datos de 2021.

Esta producción alcanza las 1.142.500 toneladas, con un valor en primera venta de 3.960 M€, destacando la trucha arco iris, seguida de la dorada, la lubina, si bien, el mejillón es la especie más producida con 423.379 toneladas, seguido de la trucha arcoíris con 193.266 t.

España, es el estado miembro con una mayor cosecha de acuicultura, alcanzando el 23% del total, según FAO. Si tomamos como referencia el valor de la producción, España se situó en cuarta posición con 554,1 millones de euros.

Como se ha señalado, el ritmo de crecimiento de la acuicultura de peces en la Unión Europea desde el año 2000 ha sido muy escaso. De hecho, en los 10 últimos años, la acuicultura en peces ha crecido sólo un promedio del 2,5 % anual en comparación el 4,2 % a nivel mundial.

En 2021 el número de establecimiento dedicados a la producción acuícola era de 5.182, de los cuales 4.928 de moluscos y 254 de peces (143 en aguas continentales, 73 en tierra y 38 en viveros).

El empleo en acuicultura en España en 2021 se situaba en 5.722 a tiempo pleno, si bien esta cifra estuvo distribuida entre 11.364 personas, con una marcada presencia de mujeres que supone el 75%.

Las cifras tanto en producción como en valor para el año 2022 se sitúan en 326.520 toneladas y 761 millones de euros respectivamente.

La especie más abundante fue la de mejillón, con 255.218 t y un valor estimado de 159,3 M€, seguida de la lubina con 23.622 t y un valor de 181,6 M€. En tercer lugar, encontramos la trucha arco iris con 16.328 t y 43,6 M€.

Mención especial merece la producción de atún rojo por su alto valor ya que con 10.877 t alcanza la cifra 183,2 M€.

A esta oferta de producción acuícola debemos incorporar otras como la dorada, la corvina, rodaballo y lenguado.

Dado que estamos hablando de una producción ganadera, considero relevante indicar que en 2022 se utilizaron en España 114.177 toneladas de pienso (84,5 %, a peces marinos y el 15,5 a especies continentales). Es decir, la cantidad de pienso de acuicultura utilizado en España apenas suma el 1 % del total de piensos de ganadería consumidos en este país.

Principal marco legislativo. PPC, comunicaciones, directrices, pacto verde, granja a la mesa, biodiversidad

La Política pesquera común (PPC) establece que la acuicultura debe contribuir a preservar el potencial de producción de alimentos en todo el territorio de la Unión sobre una base sostenible, a fin de garantizar la seguridad alimentaria a largo plazo, incluido el suministro de alimentos, el crecimiento y el empleo para los ciudadanos de la Unión, y contribuir a satisfacer la creciente demanda mundial de alimentos de origen acuático.

En el marco del nuevo periodo de programación 2021-2030, las directrices de acuicultura sostenible y competitiva dictadas por la UE marcan el camino a seguir. Es por ello que España ha desarrollado una la Estrategia de Acuicultura 2021-2030, alineada con las prioridades

estratégicas de la UE, en especial, con el Pacto Verde, con el objetivo es estimular la economía y crear empleo, acelerando al mismo tiempo la transición ecológica.

Este compromiso con el Pacto Verde entronca con la Estrategia «De la granja a la mesa», que contribuirá a desarrollar el potencial de los alimentos de acuicultura como fuente de proteínas, tanto para seres humanos como para animales, y que genera una huella de carbono reducida por lo que tiene un papel importante a la hora de lograr un sistema alimentario sostenible.

La Estrategia española está también en relación con políticas de Economía azul, donde los sistemas alimentarios responsables permitirán a aliviar la presión sobre el clima y sobre los recursos naturales para la producción de alimentos, mediante un mejor uso de los recursos marítimos, y permitirán la creación de capacidades y empleos azules.

Gracias a la actuación del sector privado, se han puesto en marcha iniciativas y estrategias enfocadas a la producción sostenible en acuicultura, entre las que caben destacar las siguientes: Global Seafood Initiative, The Aquaculture Stewardship Council (ASP) y Best Aquaculture Practices.

En este apartado, resulta importante destacar el desarrollo experimentado en la composición de los piensos desde 1990 hasta la actualidad. Del 65% que suponía la harina de pescado en los años 90 apenas supone el 17 % en 2022. La misma tendencia bajista ha experimentado el uso de aceite de pescado con reducción a la mitad.

Ya se ha mencionado el auge y protagonismo que tiene el uso de materias primas vegetales, entre las que destacan las algas, con un 70 % de presencia en la actualidad, cuando en 1990 apenas suponía el 11 % en la composición de los piensos para piscicultura.

LA ACUICULTURA Y LA ECONOMIA AZUL

La Política Marítima Integrada: Economía azul y acuicultura

La Comisión Europea publicó en 2007 la comunicación “Una política marítima integrada para la Unión Europea”, también conocida como Libro Azul.

La Política Marítima Integrada de la UE tiene como objeto crear un marco para que surjan sinergias entre todas las políticas de la UE relativas a los océanos y mares, y se eviten medidas ineficaces o incoherentes, gastos innecesarios y conflictos de utilización.

La situación de partida es un sector marítimo muy compartimentado, en el que las actividades relacionadas con la mar se vienen organizando, desde siempre de forma separada, a pesar de tener todas ellas la mar como nexo común. Son muy numerosos los distintos sectores relacionados con el medio marítimo: el transporte marítimo, la pesca, la acuicultura, la construcción naval, la energía eólica off-shore, la vigilancia y policía del mar, el turismo costero, el medio ambiente marino, la investigación marina, la defensa, etc.

Ahora bien, la competencia cada vez mayor por el espacio marino y el impacto acumulado de las actividades humanas en los ecosistemas del mar hacen inadecuado este procedimiento disperso de toma de decisiones y exigen un planeamiento integrado.

La respuesta que propone la Política Marítima Integrada consiste en promover un enfoque intersectorial para que las políticas relacionadas con la mar se formulen conjuntamente y se obtenga así una explotación sostenible del enorme potencial de los mares. La justificación de la acción a nivel de la Unión Europea se deriva de la naturaleza intersectorial y transnacional de las actividades previstas y de las sinergias entre políticas sectoriales.

En España, la necesidad de identificar zonas de interés para la acuicultura ya fue recogida entre los objetivos prioritarios del **Plan Estratégico Plurianual de la Acuicultura Española 2014-2020**, así como en las **directrices de la Comisión Europea para el desarrollo de una acuicultura competitiva y sostenible**, que consideran la planificación espacial, como un aspecto fundamental para la consecución de los objetivos de desarrollo de la actividad.

Por su parte, la Directiva 2014/89/UE, establece un marco para la ordenación del espacio marítimo; y su trasposición por RD 363/2017, establece la elaboración de Planes de Ordenación del Espacio Marítimo (POEM).

Esta planificación recoge un Inventario de usos existentes, con los establecimientos de acuicultura ubicados en mar; las Zonas de Pro-

ducción de Moluscos declaradas y las Zonas de Interés declaradas. Además, se incluye también un Inventario de usos futuros, con Zonas potenciales y Áreas preferentes.

Uno de los principales problemas que afronta el despegue de la actividad acuícola es la puesta en marcha de la misma, dado que el procedimiento administrativo es de especial complejidad y puede abarcar varios años hasta conseguir todos los permisos y licencias necesarias. Me referiré a ello más adelante.

En cuanto a la arquitectura institucional de las estrategias de cuenca, una Dirección General de la Comisión Europea (DGMARE) se encarga específicamente del seguimiento de la Política Marítima Integrada.

Asimismo, otras Direcciones Generales de la Comisión que se ocupan de cuestiones con vertiente marítima tienen el mandato de tener en cuenta este enfoque integrador, siendo la DG MARE quien vela por la coordinación en la toma de decisiones sobre cuestiones marítimas.

Es por este motivo que la DG MARE convoca con regularidad a un grupo de representantes de los Estado miembros en el “Grupo de expertos sobre la Política Marítima Integrada”.

En paralelo y a través del grupo de trabajo del Consejo sobre “cuestiones marítimas”, representantes de los Estados miembros debaten sobre conclusiones o propuestas legislativas.

En resumen, si bien han ido evolucionando con el tiempo, los principales ámbitos de actuación de la PMI se resumen en los siguientes:

1. Economía azul
2. Datos y conocimientos sobre el medio marino
3. Ordenación del espacio marítimo
4. Vigilancia marítima integrada
5. Estrategias de cuenca marítimas.

De este último apartado, derivan las estrategias de cuenca. España participa en la Estrategia del Atlántico, que se inició en 2011 y en la

Estrategia sobre el Mediterráneo occidental, que conocemos como Westmed.

Ambas estrategias conjugan el interés por desarrollar proyectos de ámbito transnacional, entroncando con la Política de Vecindad de la Unión Europea.

El objeto de las estrategias de cuenca es ayudar a las instituciones públicas, el mundo académico, las comunidades locales, las pequeñas y medianas empresas y los empresarios de los países Atlánticos y de ambos lados del Mediterráneo occidental a desarrollar juntos proyectos marítimos locales y regionales.

En definitiva, poder hacer frente a los desafíos locales y regionales, proporcionar conocimientos sobre la economía azul, compartir oportunidades en la región, facilitar la relación entre las partes interesadas con los socios adecuados y apoyar en el desarrollo de proyectos exitosos.

Desde esta perspectiva, la gobernanza de la estrategia se lleva a cabo a través de un Comité Directivo que garantiza la coordinación operativa, ofrece orientación y apoyo para velar por que se alcancen los resultados previstos en la Iniciativa y supervisa su aplicación. Este comité lo conforman los coordinadores nacionales de los países participantes, la Comisión Europea, Unión por el Mediterráneo y otros observadores.

Existe, asimismo, un mecanismo de asistencia, común para las tres estrategias que existen en la UE (Atlántico, Mar Negro y Mediterráneo), pero con un equipo propio para cada estrategia, que se financia a través del Fondo Europeo Marítimo, de Pesca y de Acuicultura (FEMPA), ofreciendo apoyo operativo, logístico y administrativo. El mecanismo de asistencia también ofrece apoyo práctico a proyectos —principalmente en forma de búsqueda de socios y desarrollo de proyectos— a través de sus representantes en nueve centros nacionales.

Por último, los *national hubs* que son equipos de expertos nacionales, de cada Estado miembro, con una amplia red y un sólido conocimiento de las oportunidades de financiación, que pueden localizar ámbitos de gran potencial y ayudar a desarrollar ideas de proyectos. Los *national hubs* ofrecen orientaciones confidenciales y adaptadas sobre el desarrollo de proyectos, las oportunidades de financiación y la búsqueda de socios, y son capaces de atender las prioridades locales.

En relación con la Innovación en Acuicultura y la Economía Azul. La Comisión Europea presento al Parlamento y al Consejo en 2011, el Plan de Acción sobre Innovación y que ha ido desarrollando diversas iniciativas, como es el informe presentado sobre Innovación para la Economía Azul en 2019.

Para el caso de la acuicultura, la innovación ira destinada a desarrollos que ayuden a apoyar la toma de decisiones e impulsar la integración del conocimiento adquirido, así como el uso de nuevas tecnologías en los sistemas de producción acuícola. Tal como señala el Doctor José Luis González Serrano, el Programa Operativo de España del FEMPA identifica específicamente la necesidad del desarrollo de la algaicultura.

EL FUTURO DE LA ACUICULTURA Y ELEMENTOS A CONSIDERAR

Como en cualquier otro sector productivo, se debe estar atento a la evolución de la demanda. En este sentido, es importante tener presente el espectacular incremento de la población humana ya que, si bien se alcanzó la cifra de mil millones de habitantes en 1804, los múltiples factores de salud, educación y nutrición, en la actualidad nos encontramos con unas previsiones que apuntan a unas cifras de población en 2050 de 9.700 millones de personas. Es decir, la población desde el año 2020 a 2050 crecerá en 2.000 millones de habitantes.

Este crecimiento de la población junto con el aumento en el consumo de productos de la pesca para el decenio 2020 a 2030, nos lleva a la conclusión que la acuicultura deberá aportar más de 20 millones de toneladas a las actualmente aportadas hacer que, lo que supone de reto para la seguridad alimentaria.

Según el informe de OCDE-FAO de 2020 sobre las perspectivas agrícolas de 2022- 2031 el consumo global de proteínas se desglosa de la siguiente manera:

Productos pesqueros y de la acuicultura	161 millones de Tm.
Pollo	136 millones de Tm.
Cerdo	121 millones de Tm.
Vacuno	72 millones de Tm.

En esta tendencia de consumo confluyen una serie de factores entre los me gustaría destacar el índice de conversión, según la reciente

publicación de Blue Seafood Assessment y SINTEF donde indica que el índice de conversión en producciones acuícolas se sitúa en 1.4 frente a 1.9 en aves o como para el caso del porcino que se sitúa en 3.9.

El otro elemento que será determinante en producciones ganaderas es la huella de Carbono, que para el caso de la acuicultura se sitúa en un 5.1 kg de Carbono equivalente por Kg, frente a 8,4Kg par el caso de las aves, 12,2 Kg en producción porcina y 39 kg en el caso de producción de vacuno.

Si bien las perspectivas nos pueden dar una impresión optimista a nivel global, para el ámbito de la UE se constata un exceso normativo y regulatorio que limita el potencial desarrollo y no menos importante, las conclusiones del informe Especial 25/2023 del Tribunal de Cuentas Europeo que resalta el estancamiento de la producción y resultados poco claros a pesar del aumento de la financiación de la UE.

En este informe de noviembre de 2023, se presentan una serie de recomendaciones a la Comisión Europea como son:

- Ayudar a los Estados miembros a abordar los obstáculos al desarrollo sostenible de la acuicultura de la UE,
- Mejorar la orientación de los fondos de la UE,
- Mejorar el seguimiento del rendimiento de la financiación de la UE y de la sostenibilidad medioambiental.

Para el caso español, uno de los puntos a solventar son los problemas administrativos en la concesión de licencias y la convivencia con otras actividades en el ámbito marino marítimo.

Esta solución pasaría por otorgar concesiones de acuicultura “llave en mano” dentro de los espacios destinados para la acuicultura en las cinco demarcaciones en que se ha dividido el espacio marítimo español.

Para ello, un organismo autónomo de la administración se encargaría de gestionar bajo los criterios de agilidad y simplificación de procesos, los permisos necesarios para finalmente, obtener la licencia necesaria para iniciar la actividad.

Posteriormente, se podrían establecer concesiones para el sector privado, y de esta manera, se acortarían de una manera muy notable los tiempos para el inicio de la actividad.

Y qué mejor organismo para llevar a cabo esta tarea que nuestro querido y anhelado FROM, el Fondo de Regulación y Ordenación del Mercado de los Productos de la Pesca y Cultivos Marinos y de Aguas Continentales, desaparecido en el año 2012 y que tuve el honor de presidir durante mi etapa en la Secretaría General de Pesca.

En este sentido, y dado que estamos hablando de implantar Inteligencia Artificial, considero deberíamos apostar decididamente por la inteligencia de los mercados en los productos de la pesca con el objetivo de desarrollar una estrategia puntera gracias a los millones de datos comerciales, de notas de ventas.

Para ello, mi propuesta sería que el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación en el desarrollo de una Ley de Acuicultura, entre otros aspectos, recoja la creación de este organismo y le dote de las competencias necesarias para llevar a cabo esta importantísima tarea.

A la luz de las consideraciones y estrategias que se están haciendo sobre la Economía Azul, me parece oportuno afrontar este reto de manera disruptiva con la creación de un departamento azul, a imagen y semejanza del creado sobre economía circular, aprovechando todo lo que se ha hecho y bien dando coherencia al trabajo realizado a la vez que nos permita tener una acción coordinada, incluido el Plan de Transformación y Resiliencia.

No quisiera terminar mi exposición sin hacer una referencia al rol del veterinario en este nuevo escenario de la Acuicultura y la Economía Azul.

A lo largo de mi exposición he hecho múltiples referencias al carácter global de esta actividad, en la que el 35% de la producción se comercializa en los mercados internacionales y de su necesaria trazabilidad.

En estos momentos donde el concepto “One Health” está consolidado, quisiera rendir tributo a la clarividencia del Profesor Louis Pasteur y su afirmación: “La medicina humana cura al hombre, la veterinaria cuida el planeta”.

Y es que el papel del veterinario es fundamental en el contexto de la economía azul y una salud, debido a su conocimiento y experiencia en la interacción entre los ecosistemas marinos, la sanidad animal, la salud humana y el medio ambiente en general.

La labor del veterinario abarca desde la vigilancia epidemiológica, la gestión sanitaria y la seguridad alimentaria, pasando por la conservación de los ecosistemas. El desarrollo de estas competencias se materializa tanto en el monitoreo como en el diseño de programas de bioseguridad o la definición de protocolos.

Estamos en la década del conocimiento de los océanos y con apasionantes retos para la recuperación y preservación del medio marino, pero también con el ambicioso objetivo de pasar del 3% al 5 % del PIB Mundial. Para ello, la profesión veterinaria se encuentra en una inmejorable posición para abordar áreas de investigación y desarrollo que afronten los aspectos de sostenibilidad, desde la gestión responsable de los recursos, la reducción del impacto medioambiental de las actividades y conservación de la Biodiversidad.

En particular, la labor en el establecimiento de tecnologías innovadoras en los sistemas productivos, la genómica, así como el desarrollo de nuevos productos junto con el establecimiento de certificaciones y protocolos adaptados a la nueva realidad.

CONCLUSIÓN

El sector de la acuicultura tiene un alto potencial de desarrollo y parafraseando a Gaspar Melchor de Jovellanos se necesita que la actividad no se vea entorpecida por normas inútiles.

Considerando que las capturas pesqueras se sitúan en un horizonte de estabilidad o de ligeros incrementos, la demanda de consumo que se incrementara hasta el año 2030 en unos 20 millones de toneladas, deberán ser satisfechas por el incremento de la producción acuícola.

Para el sector de la acuicultura, la innovación orientada a desarrollar sistemas que ayuden en la toma de decisiones e impulsar la integración del conocimiento adquirido, así como el uso de nuevas tecnologías la producción acuícola, será el eje de las actuaciones junto con la búsqueda de herramientas que protejan zonas de producción nuevas, afectadas por una mala situación ecosistémica.

En línea con la comunicación de la Comisión Europea sobre Economía Azul, el Programa identifica específicamente la necesidad del desarrollo de la algaicultura.

Para el caso europeo, la actual estructura normativa está limitando la capacidad de crecimiento.

Se necesita, por tanto, una política pública con los siguientes objetivos:

- Remover los obstáculos, en las actividades económicas, para su funcionamiento eficaz, eficiente y con una distribución justa de los recursos. En este sentido, se ha aprobado la propuesta tendente a reducir, al menos en un 25% las cargas asociadas.
- Apoyar la transición verde y digital en las explotaciones acuícolas.
- Impulsar la diversificación en los métodos de producción de la acuicultura, en particular la acuicultura oceánica y los sistemas de recirculación acuícola.
- Promover el crecimiento y desarrollo de aquellas actividades que más valor añadido y empleo, y por tanto, bienestar, aporten al conjunto social.
- Establecer las bases para lograr la autonomía estratégica abierta, basada en la seguridad alimentaria como prioridad.
- Introducir medidas tendentes a establecer el marco competitivo equilibrado “Level Playing Field”.
- Generar más capacidad de previsión en lo relativo al impacto medio ambiental de las industrias marino-marítimas.

Los retos a los que nos enfrentamos son variados y complejos; usemos las oportunidades que están a nuestro alcance y aquellas venideras gracias a la investigación, innovación y desarrollo para lograr los objetivos.

Ante esta nueva frontera, me viene al pensamiento lo que el insigne Julio Verne indicaba: “Todo lo que fui capaz de imaginar, otros lo harán posible”.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] González Serrano J. L. (2001) Evolución Histórica y situación actual de la acuicultura en España. Libro Blanco de la Acuicultura en España, Tomo I. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

- [2] Ling, S. W. (1977). Aquaculture In Southeast Asia A Historical Overview.
- [3] Borgese, E. M. (1980). Seafarm: the story of aquaculture.
- [4] Beveridge, M. C., & Little, D. C. (2002). The history of aquaculture in traditional societies. *Ecological aquaculture. The evolution of the Blue Revolution*, 3-29.
- [5] Polanco Torres E. (2000) La Acuicultura. Biología, regulación, fomento, nuevas tendencias y estrategia comercial Tomo I. Fundación Alfonso Martín Escudero.
- [6] Lowe, J. (1863). Oyster culture, on. *RSA Journal*, 12, 442.
- [7] de la Paz Graells, M. (1864). *Manual práctico de piscicultura o Prontuario para servir de guía al piscicultor en España...* por E. Aguado.
- [8] Casal, J. F. (2016). Acuicultura en Galicia: balance de 25 años y perspectivas para los siguientes 25. *Revista AquaTIC*, (39).
- [9] Levasseur, O. (2007) Les cultures de l'eau: la naissance des aquacultures en France au XIXe siècle. *L'environnement au regard des sciences sociales, les sciences sociales à l'épreuve de l'environnement*, (48), 82-90.
- [10] Polanco Torres, E. (1998): «Zonas húmedas: aprovechamiento de la riqueza pesquera». En: Monte Buciero, 1: 33-45.
- [11] Blackwell, A. (1861). PISCICULTURE IN FRANCE. *Once a week*, 4(94), 427-428.
- [12] Field, I. A. (1914). The Sea Mussel Industry. *Transactions of the American Fisheries Society*, 43(1), 131-142.
- [13] Lacambra, P. B. (2013). La piscifactoría de la Granja de San Ildefonso y su relación en la segunda mitad del siglo XIX con las de Huningue y el Monasterio de Piedra. *Reales Sitios: Revista del Patrimonio Nacional*, (195), 65-80.
- [14] Real decreto creando dos piscifactorias en las provincias de Santander y Oviedo, Gaceta de Madrid: núm. 151, de 31/05/1882, página 633.

- [15] Nieto Blanco, C. (2010). Un krausista en el laboratorio. La aportación del naturalista Augusto González de Linares (1845-1904).
- [16] Polanco Torres, E. (1997): Evolución histórica del aprovechamiento del mar en Cantabria. En: Cantabria y el agua. Ed. Mediterráneo, Madrid, pp. 89-103.
- [17] Schafer, H. J. (1971). Advances in Pacific shrimp culture.
- [18] Shelbourne, J. E. (1964). The artificial propagation of marine fish. In *Advances in marine biology* (Vol. 2, pp. 1-83). Academic Press.
- [19] Harache, Y., & Paquotte, P. (1998). European marine fish farming: An emerging industrial activity. *World Aquaculture*, 42-48.
- [20] Asche, F., & Bjørndal, T. (2011). *The economics of salmon aquaculture*. John Wiley & Sons.
- [21] Vela Vallejo, S., & Ojeda Gonzalez-Posada, J. (2007). *Acuicultura: La revolución azul*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid (España). Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Madrid (España).
- [22] Gouletquer, P., Bachelet, G., Sauriau, P. G., & Noel, P. (2002). Open Atlantic coast of Europe—a century of introduced species into French waters. In *Invasive aquatic species of Europe. Distribution, impacts and management* (pp. 276-290). Dordrecht: Springer Netherlands.
- [23] Preisig, H. R., & Andersen, R. A. (2005). Historical review of algal culturing techniques. *Algal culturing techniques*, 65, 79-82.
- [24] Acebal del Cueto, R. (1910) La piscifactoría de Asturias. Ed S/N Madrid.
- [25] Blanco Cachafeiro, C. M. (1995). La trucha: cría industrial.
- [26] Labarta, U. (2000). Desarrollo e innovación empresarial en la acuicultura: una perspectiva gallega en un contexto internacionalizado.
- [27] APROMAR (2022). Informe de la Acuicultura en España.

- [28] Borja, A., & Collins, M. (Eds.). (2004). *Oceanography and marine environment in the Basque Country*. Elsevier.
- [29] Andreu, B. (1968). Pesquería y cultivo de mejillones y ostras en España.
- [30] Sánchez, M. (1936). La ostricultura en la ría de Vigo. *Ind. Pesq*, 30, 10-11.
- [31] Andreu, B. (1973). Perspectivas de la acuicultura marina en España.
- [32] FAO. (2022). El Estado Mundial de la Pesca y la Acuicultura.
- [33] European Commission (2020). Algae and Climate.
- [34] Cofi, Subcomité de Acuicultura (2023). Duodécima sesión, Hermosillo, México.
- [35] Tribunal de Cuentas Europeo (2023). Informe especial 2/2023 política acuícola de la UE.
- [36] Prof. Arturo González Romero (2019). La economía de mar en el mundo.
- [37] Informe del Consejo Económico y Social España (2023). La pesca, la Acuicultura y la Industria Transformadora en España. Retos para su sostenibilidad.
- [38] Salmon Farming Industry Handbook (2023). MQWI.

JUAN MORCILLO OLALLA REVISITADO: NUEVAS APORTACIONES A TRAVÉS DE NUEVAS TECNOLOGÍAS

DR. D. JAUME VICENT JORDÁ MORET

Profesor Adjunto, Departamento de Producción y Sanidad Animal, Salud Pública Veterinaria y Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Veterinaria, Universidad Cardenal Herrera (CEU), Valencia
18 de marzo de 2024

RESUMEN

La era digital abre nuevas oportunidades en el desarrollo de actividades de estudio en la historia de la profesión veterinaria, desde los ya normalizados procesos de digitalización hasta los novedosos usos de la inteligencia artificial en la recuperación de patrimonio bibliográfico.

La presente conferencia tratará de abordar esta nueva perspectiva, dando a conocer iniciativas que han permitido obtener nuevos elementos que permitirán tanto su estudio presente como futuro, iniciando nuevas metas y estrategias para la puesta en valor del conjunto del patrimonio histórico veterinario, y en concreto la producción científica de D. Juan Morcillo Olalla.

Palabras clave: Morcillo Olalla, inteligencia artificial, digitalización, Historia Veterinaria, Historia de la Ciencia.

SUMMARY

The digital era opens new opportunities in the development of study activities within the history of the veterinary profession, from the already standardized processes of digitization to innovative uses of artificial intelligence in the recovery of bibliographic heritage. This conference aims to address this new perspective, presenting initiatives that have allowed the acquisition of new elements for both its current and future study. It initiates new goals and strategies for the enhancement of the entire historical veterinary heritage, specifically focusing on the scientific contributions of D. Juan Morcillo Olalla.

Keywords: Morcillo Olalla, Artificial Intelligence, digitalization, History of Veterinary Medicine, History of Sciences.

MORCILLO OLALLA REVISITADO (QUE NO REVISADO)

Poner título a un trabajo, sobre todo cuando se hace en el marco de una institución del prestigio de esta Real Academia de Ciencias Veterinarias, es un trabajo cuando menos, terrible. Terrible por la responsabilidad que se deriva de tener la oportunidad de compartir con el resto de nuestra profesión, y en este incomparable marco, lo mejor que podemos aportar hoy.

Ha pasado casi una década desde que la figura de D. Juan Morcillo Olalla, se convirtió para mí en un referente y ha acaparado la práctica totalidad de mis esfuerzos en el conocimiento de la historia veterinaria, tanto de forma directa como indirecta. Cuando se planteó esta charla, el objeto sobre el que trataría lo tenía claro, si bien no tenía tan claro el enfoque.

Fue un inesperado juego de palabras el que definió este punto. Juan Morcillo Olalla revisitado. ¿Pero por qué revisitado, y no revisado? Pues bien, el concepto revisión denota una nueva visión de los datos previos. En este punto, y dadas las figuras que han tratado este campo a lo largo de los años (desde Sanz Egaña, hasta nuestro compañero y amigo Aganzo Salido) (Aganzo Salido, 2008; Sanz Egaña, 1928), no creía salir airoso en dicha lid. Desde esa perspectiva, en esta misma academia, el tema ya se ha tratado previamente, con 6 trabajos en los que se habla sobre Morcillo, destacando especialmente por su análisis de la figura el excepcional “Algo más sobre la vida y la obra de Juan Morcillo y Olalla (1828-1908) en el centenario de su muerte” (Aganzo Salido, 2009).

¿Cómo afrontar este reto? De ahí salió la “revisitación”. Porque en esta palabra, hablamos de volver a un lugar. Esa es nuestra intención: volver al lugar donde hemos estado jugando los últimos diez años, y actualmente seguimos. Tal vez el término jugar pueda parecer informal, pero realmente es lo que hemos estado realizando: disfrutar de las posibilidades que da investigar sobre este referente veterinario. Y obviamente, como puede desprenderse del título, las normas del juego durante este tiempo han sido las basadas en el campo de las nuevas tecnologías, desde las más sencillas hasta los últimos usos de inteligencia artificial. Como decían don Sebastián y don Hilarión en “La verbena de la paloma”: “Hoy las ciencias adelantan que son una barbaridad”.

Pero empecemos por el principio.

ACERCA DE JUAN MORCILLO OLALLA

A pesar de no ser la intención de estas líneas volver a contar lo ya dicho, sería irresponsable no recordar, para aquellos que no hayan tenido el placer de conocer a nuestro objeto de estudio previamente, algunas claves sobre él.

Morcillo nace el 23 de junio de 1828 en Montealegre del Castillo (Albacete), hijo de Luis Morcillo, veterinario de Almansa. A pesar de no disponer de más datos exactos, él mismo asegura proceder de “la raza veterinaria, que por muchos años ha seguido en mi familia” (Morcillo Olalla, 1866).

A los 12 años se inicia con su padre en el arte del herrado, siendo un consumado herrador a la española cuando ingresa el 1 de octubre de 1846, a los 18 años, como alumno interno en la Escuela Veterinaria de Madrid (Rodríguez de la Torre, 2000).

El 12 de junio de 1851 obtiene el título de veterinario de primera clase, obteniendo la calificación de sobresaliente en todas las asignaturas.

Se estableció en Játiva en 1852, donde desempeñará toda su vida profesional. Es en estas fechas recién casado, pues contrae matrimonio el 26 de junio de 1852 con Concepción Iborra Sumsi. Tuvieron tres hijos, Rafael (abogado), Concepción y Josefa (Aganzo Salido, 2009).

Dedicará su vida profesional a la clínica de solípedos y la inspección de alimentos. No abandonó el trabajo en toda su vida, tarea a la

que dedicaba jornada de mañana y tarde siete días a la semana y se mantiene durante 56 años en el ejercicio activo (Ilustración 1), hasta su muerte (Aganzo Salido, 1998). Fallece el 13 de noviembre de 1908, a los 80 años a causa de uremia, en su domicilio de la calle Alameda nº30 de Játiva, dejando a su hija Concepción como única descendiente (Aganzo Salido, 2008).

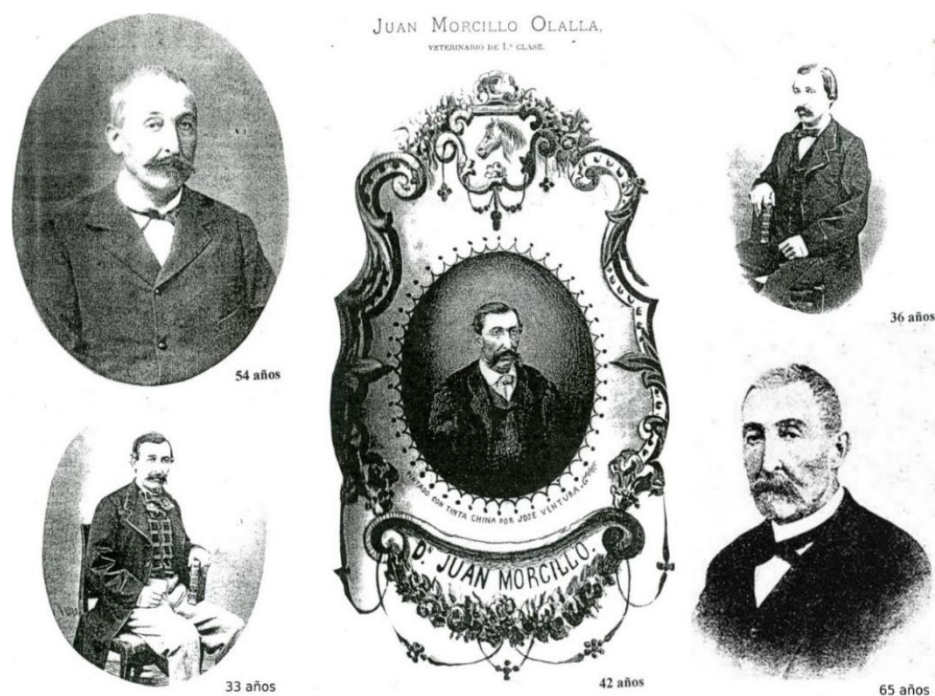


ILUSTRACIÓN 1. Recopilación de imágenes de D. Juan Morcillo a lo largo de los años. Cortesía del Dr. Fernando Aganzo Salido (Jordá Moret, 2016).

Pasa a la historia por diversos méritos, pero destaca su publicación, en 1858, de la *“Guía del veterinario inspector, o sea policía sanitaria veterinaria aplicada a las casas-matadero y pescadería”* (Morcillo Olalla, 1858). Marca de esta forma el cambio en la inspección sanitaria de los alimentos, que se convierte en potestad de los veterinarios, lo que representará el inicio de la actual Sanidad Alimentaria. Este libro, núcleo de su actividad sanitaria, le valdría de manos de Sanz Egaña el título de **“príncipe de la inspección veterinaria”** (Sanz Egaña, 1941).

Fue un estudioso de la bibliografía veterinaria, y en este campo destaca su *“Bibliografía Veterinaria Española”* que publica en 1883

(Morcillo Olalla, 1883). Es significativo que realice esta tarea con los medios que puede aportarle vivir en una pequeña población de provincias.

Menos conocida ha sido su trayectoria en la clínica de solípedos, especialmente caballos, burros y mulas, que fue su fuente principal de ingresos. Su amplio conocimiento le llevó a escribir dos de sus grandes manuscritos, la Hipografía (de la que escribe 3 ediciones) y los seis volúmenes de la Claudografía o Tratado de las cojeras de los solípedos (Jordá Moret, 2016; Rodríguez de la Torre, 2000).

Su producción escrita fue amplia, dejando 18 libros y 29 manuscritos (Aganzo Salido & Ferrús Beneyto, 2004; Jordá Moret *et al.*, 2019; Rodríguez de la Torre, 2000). En cuanto a sus escritos aparecidos en revistas, muchas de estas publicaciones son actualmente inaccesibles (Fernández Sanz, 1995), entre las que destaca “La Alianza Veterinaria” (Morcillo Olalla, 1882), obra de la que hablaremos más adelante.

En 1881 fue fundador y Presidente de la Asociación de Veterinarios de las Riberas del Júcar (Mencia Valdenebro, s.f.). Si tenemos en cuenta que esto es 20 años antes de que los veterinarios de la ciudad de Valencia se movilicen para la constitución de la Asociación (Colegio) Veterinaria de Valencia, podemos obtener una imagen clara de su impacto social en la profesión y de su visión como defensor de la dignidad veterinaria.

Y sin embargo...

INTERLUDIO: LAS INTELIGENCIAS ARTIFICIALES

En 1315, Ramon Llull, en su obra *Ars Magna*, tuvo la idea de que el razonamiento podía ser efectuado de manera artificial (Llull, 1315).

En 1950 Alan Turing consolidó el campo muy disperso de la incipiente “inteligencia artificial” con su artículo *Computing Machinery and Intelligence* (Turing, 1950), en el que propuso una prueba concreta para determinar si una máquina era inteligente o no, su famoso Test de Turing, naciendo así el concepto actual de inteligencia artificial (IA).

En 2014, un ordenador con el programa Eugene Goostman, se hizo pasar por un chico de 13 años y logra superar con éxito el test de

Turing, haciendo creer a un interrogador que es una persona quien responde sus preguntas en un certamen organizado en Londres por la Universidad de Reading (Reino Unido) (EFE, 2014).

En junio de 2020, la compañía OpenAI libera al público el popular GPT-3 (conocido por ChatGPT), actualmente una de las IA más usadas del mundo y que ha abierto la puerta a toda una revolución por parte del usuario de a pie en su uso. Las noticias se llenan de debate sobre si la IA va a sustituir al pensamiento humano.

Y sin embargo...

LAS INTELIGENCIAS ARTIFICIALES VS. LAS INTELIGENCIAS NATURALES

Unamos las dos ideas que acabamos de plantear: Morcillo es una figura clave en la historia de la profesión veterinaria, y las IA han generado, por lo menos a nivel mediático, la sensación de saberlo todo, incluso con igual o mayor razonamiento que el humano (Chowdhury, 2023). Pero si al citado ChatGPT le preguntamos quien es “Juan Morcillo Olalla”, su respuesta es (literalmente): “Hasta mi última actualización de conocimientos en enero de 2022, no dispongo de información específica sobre una persona llamada Juan Morcillo Olalla. Puede ser que sea una persona privada o que no haya información pública ampliamente disponible sobre él hasta esa fecha”.

¿Cómo es posible esto? Muy sencillo. Las IA necesitan de entrenamiento, esto es, poder acceder a fuentes de información a partir de las cuales generar su universo de datos, y a partir de ellos razonar. Y lo que nos dice esta respuesta es que ninguna de las fuentes de entrenamiento que ha usado tenía información sobre Morcillo. ¿Por qué? Tal vez podamos responder aplicando la teoría escéptica, aquella que con tanta fidelidad siguió Morcillo en su vida, y que como escribió *“siendo la generalidad de los profesores de escasos conocimientos, con semejante público solo tenía segura la venta de los manuales o tratados elementales, como fue costumbre editar durante todo el siglo pasado; con ello salían del paso quienes tenían obligación, a veces hasta por disposiciones legales, de elevar el nivel científico y crear nuevas generaciones de veterinarios instruidos y cultos”* (Rodríguez de la Torre, 2000). O lo que sería lo mismo hoy en día: ¿estamos trasladando al mundo digital la importancia de nuestra historia y profesión, para poder

estar a la altura de los retos que sabemos deberemos afrontar en un futuro no tan lejano?

La respuesta es clara: en parte no, y en parte sí. Bueno, tal vez no tan clara. Es cierto que, si las fuentes de entrenamiento de ChatGPT no tenían referencia en torno a nuestro autor, tal vez no estemos llegando a segmentos de indexación de información que podrían ser interesantes. ¿Cuáles han sido las fuentes de información empleadas para su entrenamiento? Buena pregunta, con difícil respuesta, pues el uso sin conocimiento por parte de los autores de los repositorios de entrenamiento ha generado su propia polémica (Cabañas, 2024). Si se le pregunta a la propia IA, responde que por confidencialidad no puede decir qué fuentes fueron empleadas en su entrenamiento. Esta vía es un callejón sin salida.

Pero ChatGPT no es la única IA conversacional al alcance del público. De hecho, su versión 3.5 (la más popular y gratuita) no tiene acceso al propio internet, y solo puede conocer hasta el punto en que fue entrenada en 2022. Lo que no es una limitación para otras IA, como podrían ser las gestionadas por dos de los grandes gigantes informáticos, Microsoft y Google, y que son Copilot y Gemini.

Cuando se pregunta a Copilot (con un núcleo central semejante a ChatGPT en su versión 4) sobre quién es “Juan Morcillo Olalla”, en este caso le identifica efectivamente, y nos genera una breve biografía. Podría ser esperanzador, si no fuera porque ninguna de las fuentes que suele emplear para sacar la información es una fuente lo suficientemente sólida (se basa en Wikipedia y otras webs del internet visible sin demasiada fiabilidad), pero lo más importante, cita en sus explicaciones referencias que no se encuentran disponibles desde internet (como citas de algunos textos de Morcillo que no se encuentran accesibles digitalmente). En resumidas cuentas: extrapola a partir de lo que tiene para salir del paso.

Al preguntar a Gemini, el resultado es similar, dando una biografía general correcta, cuyo referente principal es Wikipedia, aunque remite para buscar más información a otras páginas de mayor credibilidad (concretamente, a esta propia Real Academia, y a nuestra querida página de Amigos de la Historia Veterinaria). Sin embargo, no cita a partir de ellas, tan solo remite. Esto hace que la información empiece a sesgarse. Porque como hemos comentado en el punto anterior, un origen

incorrecto de datos da una respuesta incorrecta. Y, por ejemplo, Gemini alude a una supuesta calle Juan Morcillo en la localidad de Xàtiva, cuando dicha calle existe, pero en su localidad natal de Montealegre del Castillo. Casi, pero fallido.

Con lo cual, podemos decir que estamos en el mundo digital, pero no tan bien ubicados como deberíamos. Podríamos en este punto abrazar la teoría escéptica, asumir nuestra falta de impacto digital, y respetar a Morcillo cuando escribió en su Claudografía: *“Hoy tengo la satisfacción de verlo (se refiere a la obra citada terminada) pero nunca pienso darlo a la imprenta, convencido que publicar una obra de veterinaria en España es tanto como perder el tiempo y trabajo que se ha empleado y, lo que es más triste, los gastos que su publicación ocasiona”* (Morcillo Olalla, 1877).

Como podemos suponer, nuestra intención no es esa. Rogamos al albacetense que nos disculpe por la osadía. Así que vamos a empezar a revisitar nuestro viaje de transformación digital, y ver si el tiempo y trabajo empleado ha valido la pena.

“EL TIEMPO DE CRISIS ES TIEMPO DE OPORTUNIDAD”

Esta frase, asociada al taoísmo y al I-Ching, será un maravilloso *leitmotiv* para nuestro trabajo. Previamente hemos comentado la producción escrita de Morcillo. Y es significativo, que muchas de sus obras no se encuentren accesibles digitalmente. Lo hemos dicho antes: estamos, pero poco. Que esto no nos haga abrazar la teoría escéptica: eso nos deja una gran cantidad de libros y manuscritos que no están en el mundo digital. ¡Qué gran oportunidad de trabajo!

EMPEZANDO POR LOS BÁSICOS: DIGITALIZACIÓN DE LA HIPOGRAFÍA (1870)

Cuando hablamos de procesos de transformación digital, uno de los primeros ejemplos en que pensamos es en la digitalización de libros. Estas iniciativas de transformación, cuyo objetivo principal es la conservación y difusión de patrimonio bibliográfico, tiene grandes ejemplos en nuestro país, como las promovidas por la Biblioteca Digital Hispánica (Biblioteca Nacional de España, 2012), el repositorio Helvia (Universidad de Córdoba, 2015), o el Dipòsit Digital de Documents (Universidad Autònoma de Barcelona, 2024), entre otros claros referentes en este campo.

Entre 2010 y 2016 se proyectó y ejecutó un proyecto privado para la digitalización de la Hipografía (1870) (Morcillo Olalla, 1870) (Ilustración 2), en poder del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Valencia (ICOVV), y en avanzado estado de degradación ácida (Jordá Moret, 2010; Jordá Moret, 2016), y en el que participarían la Universidad Cardenal Herrera CEU, con la ayuda técnica de la Biblioteca Valenciana.



ILUSTRACIÓN 2. Hipografía (1870) (Jordá Moret, 2011).

En este caso, la digitalización tenía como objetivo, más allá de su difusión, obtener una copia de trabajo lo más exacta posible del manuscrito original para ser empleado como base del estudio que constituiría la tesis doctoral del firmante, sin en ningún momento dañar el original. Este dato es importante debido a las características de encuadernado, al limitar la apertura de las páginas y la visualización de los márgenes y notas a pie de página.

El proceso de digitalización se realizó en las instalaciones del ICOVV durante los meses de abril y mayo de 2009, donde el libro fue

enteramente fotografiado con un equipo Canon EOS 50D y objetivo de 50mm en situación cenital, capturando las imágenes a una resolución de 17,5 megapíxeles y formato de alta resolución. La iluminación se realizó mediante lámparas convencionales de 100W, posicionadas en un ángulo de 45 grados con el fin de minimizar las sombras y artefactos. Con el fin de mejorar la calidad de las imágenes, fueron sometidas a un proceso de enfoque mediante software (GIMP) para minimizar las desviaciones de la lente causadas por la iluminación, y la corrección página por página de las escalas cromáticas para eliminar defectos y sombras. Los textos de las zonas marginales de las láminas que no aparecían en las fotografías fueron añadidos mediante retoque fotográfico.

Aunque fuera un pequeño paso si lo comparamos con los grandes proyectos de digitalización existentes, la digitalización de la Hipografía abrió una serie de escenarios de trabajo que posteriormente serían interesantes.

En primer lugar, constituye el primer proyecto de digitalización organizado tanto por el ICOVV como por la Facultad de Veterinaria de la UCH-CEU, y englobada en una serie de proyectos autofinanciados para la preservación de este patrimonio. En segundo lugar, permitió la difusión de un ejemplar manuscrito único que por su estado de degradación avanzado no admitía el manipulado habitual para su estudio. Finalmente, sentaría la base para otras actuaciones de recuperación y puesta en valor de patrimonio bibliográfico, como fue también la digitalización del también manuscrito “Zootecnia – La mula ¿puede concebir y parir?” (Morcillo Olalla, 1904) de la que hablaremos más adelante.

PRIMERA VUELTA DE TUERCA: GENERACIÓN DE AUDIO-LIBROS

El uso de este primer material digital tenía como finalidad la creación de una transcripción anotada, empleada como base para la intercomparación de las tres ediciones de la Hipografía (Jordá Moret & Vega García, 2016; Morcillo Olalla, 1870; Morcillo Olalla, 1875; Morcillo Olalla, 1900), de las cuales obtuvimos la segunda y tercera edición gracias a la colaboración de la Biblioteca Histórica Marqués de Valdecilla.

Sin embargo, en 2014 empieza a popularizarse un inicio de generador de contenidos digitales, que pasaba por la lectura automática de textos. Esto nos abría una faceta que no habíamos contemplado en el

inicio, pero nos parecía interesante indagar: la generación de contenidos accesibles (en este caso para personas con visión reducida).

Tras consultar con la fundación ONCE, y constatar que no tenían constancia de la existencia de audiolibros centrados en el área de conocimiento de historia de la ciencia (y mucho menos en historia de la veterinaria), iniciamos el proceso de creación del primer audiolibro de este campo generado en España. Este trabajo pionero conseguiría el Premio Juan Morcillo Olalla 2014 (Ilustración 3) convocado y publicado por el ICOVV (Jordá Moret, 2014).

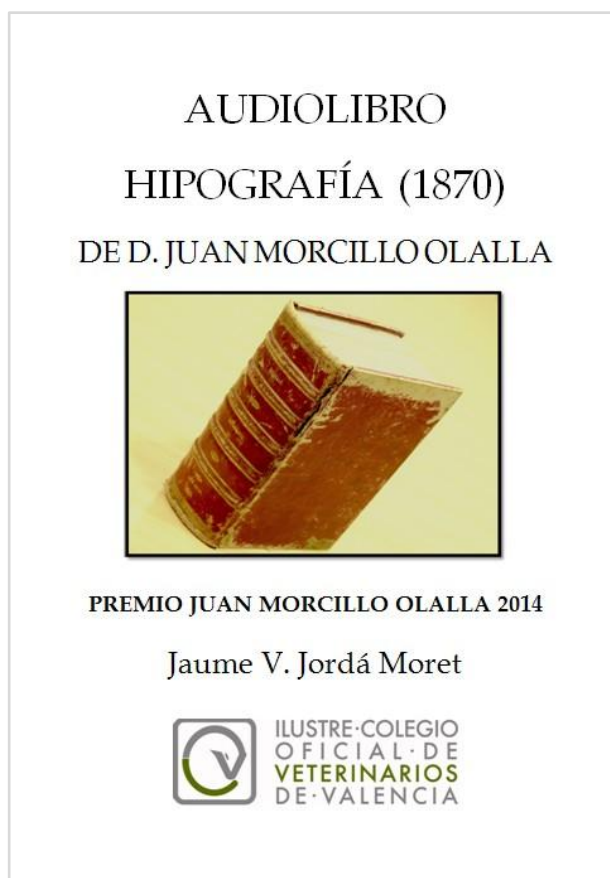


ILUSTRACIÓN 3. Audiolibro de la Hipografía 1870.

A partir de la copia transcrita, el documento fue tratado mediante el software *Loquendo*, generando 21 pistas de audio con el contenido total del libro original, con una duración de casi 24 horas de audio.

El principal escollo encontrado en este proyecto fue la procedencia del texto a partir de la transcripción literal. Al haber mantenido en su totalidad la gramática del texto original (erratas, formas gramaticales, abreviaturas, puntuación...), la experiencia de escucha del contenido generado inicialmente era muy desigual, ya que algunos fragmentos perdían coherencia en su locución. Por ello, se procedió a una revisión gramatical y estructural del texto original, generando un nuevo documento de trabajo más acorde con la finalidad del audiolibro. Esta fue la versión que finalmente fue publicada. No obstante, cabe destacar que el proceso de retocado de las casi dos mil páginas de la Hipografía fue arduo. Ojalá hubiera existido una herramienta que nos permitiera automatizar este entendimiento del contenido para darle forma...

PASANDO A UN PLANO MÁS FÍSICO: DIGITALIZACIÓN DE LA PLACA CONMEMORATIVA DE MORCILLO

La dificultad que entrañó esta conversión hizo que por el momento desistiéramos de la generación de más audiolibros de este tipo. Así que cambiamos de tercio, eso sí, sin perder de vista a Morcillo.



Ilustración 4. Acto de redescubrimiento de la placa de Juan Morcillo en el matadero municipal de Xàtiva (Moreno Fernández-Caparrós, 2007).

El 8 de diciembre de 1929 por el centenario de su nacimiento, se llevó a cabo un acto institucional tanto en la localidad albacetense de

Montealegre del Castillo (su ciudad natal), como en Xàtiva (Valencia). En dichos actos se instalaron dos placas conmemorativas dedicadas a Morcillo; una en el Matadero Municipal de Xàtiva y otra en el domicilio natal de Montealegre del Castillo (Sanz Egaña, 1928). Con posterioridad se realizaron otros actos de recuerdo y celebración. En Xàtiva, este acto se realizó el 23 de octubre de 1998 al redescubrir la placa en el nuevo matadero (Ilustración 4) (Moreno Fernández-Caparrós, 2007).

Durante la década de 2010, el matadero de Xàtiva, que había trasladado sus actividades a unas nuevas instalaciones, sufrió el expolio, el saqueo y el vandalismo, perdiéndose entre otros elementos de valor, la citada placa conmemorativa (Garzó, 2014; Gómez Xativa, 2017).

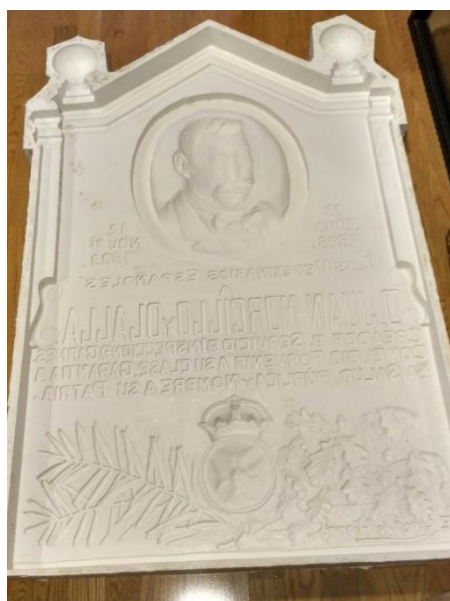


ILUSTRACIÓN 5. Molde a partir de la placa original.



ILUSTRACIÓN 6. Copia en escayola que se empleó en la digitalización.

En 2017, se inicia desde la Asociación Valenciana de Historia de la Veterinaria (AVHV), y con la colaboración y financiación del ICOVV y del Ayuntamiento de Montealegre del Castillo, el proyecto para la recuperación de dicho patrimonio (Jordá Moret *et al.*, 2018).

En primer lugar, se procedió al desmontado en fachada de la placa existente en Montealegre del Castillo, y a partir de ella se proce-

dió a la creación de un molde en silicona plástica que permitió la confección de una réplica a tamaño natural (Ilustración 5). Posteriormente, se procedió a la realización de las réplicas. Todas las copias fueron confeccionadas con esqueleto de varilla metálica, con el objetivo de mejorar su estabilidad y evitar fracturas. Se realizaron 3 copias: una en escayola, que quedó en posesión del ICOVV, otra en escayola, que quedó para el proceso de digitalización (Ilustración 6), y una tercera copia, que se realizó en cemento para que pudiera exponerse en exteriores, para el Ayuntamiento de Xàtiva.

La copia de trabajo realizada fue remitida a la Escuela Superior de Enseñanzas Técnicas (ESET) de la Universidad CEU Cardenal Herrera, quienes realizaron su escaneado 3D. El trabajo fue ejecutado con un equipo KONIKA_MINOLTA Non-Contact 3D Digitizer VI-910, con funcionamiento mediante proyección de láser (Ilustración 7). Dado el gran tamaño del original (120 x 80 cm) el proceso fue realizado en varios segmentos que debían posteriormente ser procesados para obtener un archivo único.

Como paso final, se ensamblaron los distintos segmentos mediante software y se corrigieron las aberraciones resultantes de la digitalización.

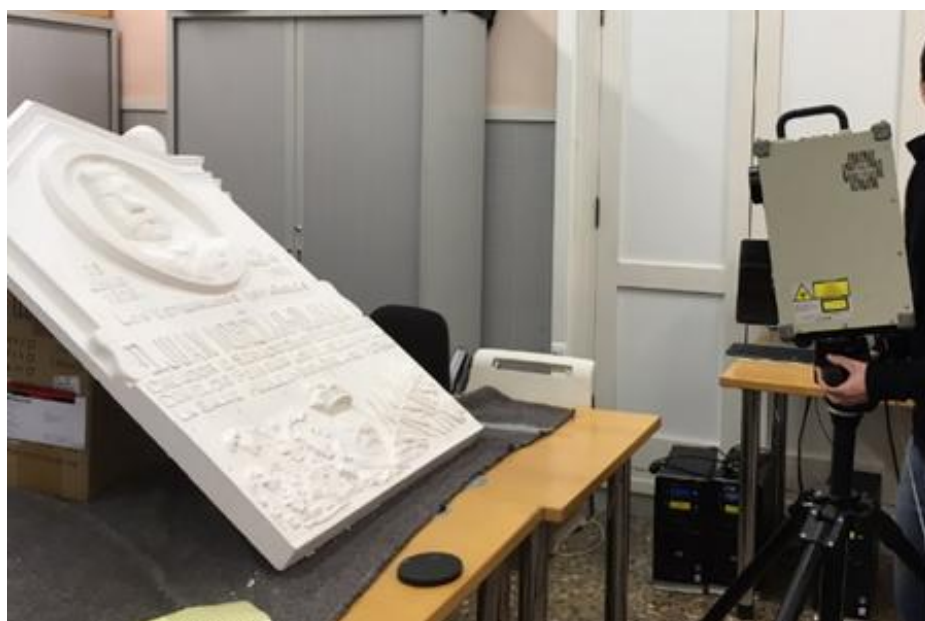


ILUSTRACIÓN 7. Aspecto del proceso de digitalización por parte de la ESET.

El gran adelanto de este proyecto no fue sólo la obtención de un ejemplar físico para su potencial restitución en la localidad de Xàtiva (que, por desgracia, y a pesar de los trámites realizados al respecto, no ha sido posible), sino la creación de un elemento digital que permita reproducir en el futuro réplicas de este interesante objeto histórico. Abríamos así un nuevo escenario: la digitalización de patrimonio físico.

Esta iniciativa, aunque muy interesante dado la degradación a la que se encuentran sometidos elementos como estatuas, placas, lápidas... de importancia histórica para nuestra profesión, ha contado con el mundano obstáculo de la financiación, ya que los equipos empleados en estos proyectos son aún caros y con necesidades técnicas muy concretas. Pero no es un camino que debamos abandonar.

UN HALLAZGO INESPERADO (Y LO QUE CONLLEVARÁ)

Detenemos un momento el avance en nuevas tecnologías, para introducir un episodio que será germen de nuestro trabajo actual. Durante una búsqueda bibliográfica en la biblioteca histórica del ICOVV, se detectó una entrada anómala en un antiguo listado de fondo documental datado en 1953 (ICOVV, 1953). El defecto detectado fue que a pesar de que el listado tenía fecha de 1953, una de las referencias estaba fechada en 1995. Esto llevó a inspeccionar el libro codificado como 2.28-18 (Anónimo, 1905), que resultó ser un manuscrito fechado en 1905, y tras una primera revisión, mostraba particularidades que indicaban que podía ser un manuscrito inédito y no catalogado autoría de Morcillo.

Puesto que no era la primera vez que el azar hacía llegar a nuestras manos un manuscrito no catalogado del autor, se abordó el texto con la intención de realizar un análisis grafológico semejante al que se realizó con la Hipografía de 1870 durante su estudio. En aquel caso, se pretendía confirmar la autoría de Morcillo en la totalidad del libro, no obstante, en este caso utilizamos dicha información para tratar de identificar (o confirmar) el autor.

Sin entrar en pormenores, se trataba de un pequeño librito manuscrito y encuadernado a mano, de 102 páginas más guardas (Ilustración 8).

Los resultados de la comparación caligráfica con las digitalizaciones de que disponíamos fueron muy interesantes, presentando resul-

tados positivos en la comparación con la caligrafía de Morcillo según el sistema Crepieux-Jamin (Herrera Luna & Felipe Riverón, 2007) en todos sus parámetros: orden, tamaño, forma, dirección y continuidad (Ilustración 9). Para este caso, utilizamos como referencia el manuscrito que ya hemos citado sobre Zootecnia (Morcillo Olalla, 1904) y que habíamos digitalizado hace años (destacamos una vez más las ventajas de la digitalización de patrimonio).

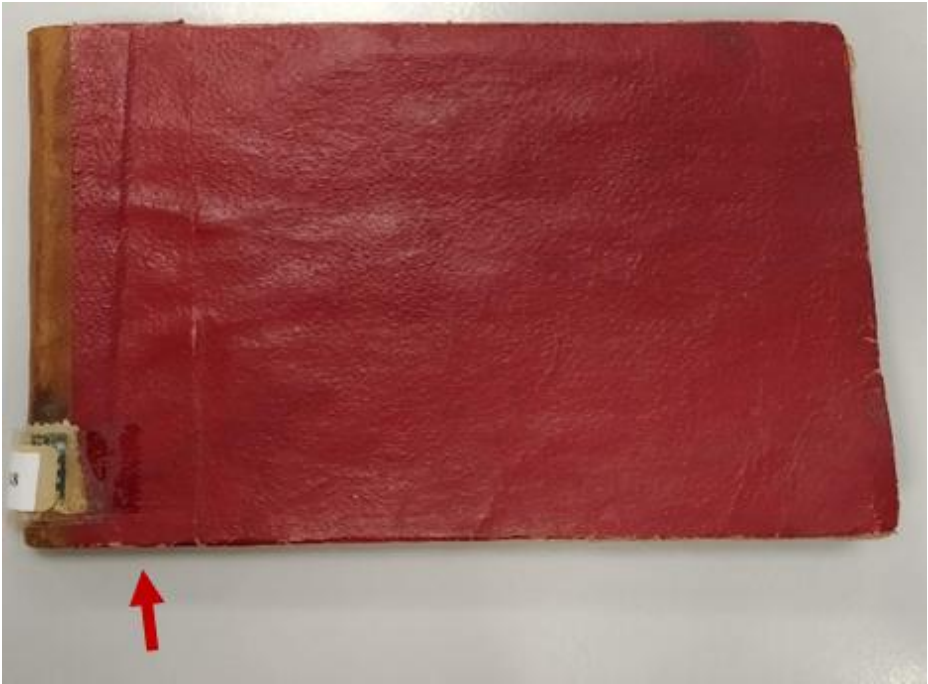


ILUSTRACIÓN 8. El manuscrito encontrado.

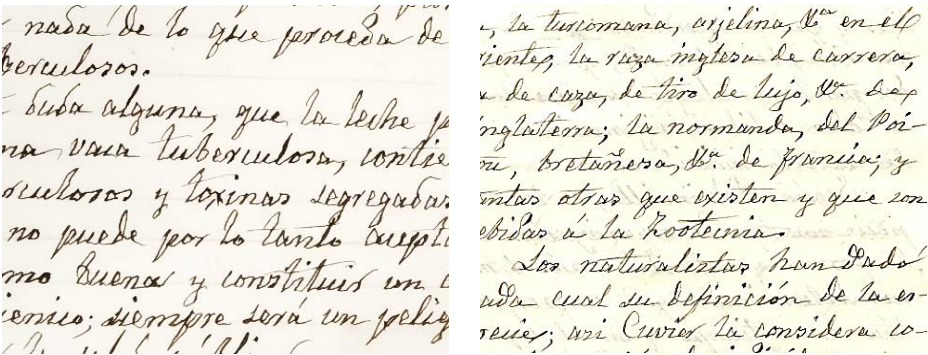


ILUSTRACIÓN 9. Miniaturas de la página 55 (Anónimo 1095) y página 11 (Morcillo 1904).

Respecto al análisis grafológico, se confirmó la estructura semejante de óvalos, crestas, ángulos, puntos iniciales y finales, y alturas. Estas semejanzas se repitieron en las diferentes palabras que se emplearon a modo de muestra.

El libro se titula en primera página como “Memoria sobre el tema propuesto por la Junta Directiva del Colegio Veterinario de la Provincia de Valencia”. Viene firmado como “Por un Colegiado”, y fechado en 31 de diciembre de 1905.

No obstante, y tras un curioso apunte que dice “La diversidad de criterio de los higienistas en asuntos de Higiene Pública, perjudica altamente al cuerpo de veterinarios Inspectores Sanitarios”, da un título en su primera página que describe mejor el contenido de la obra: “Memoria sobre el tema El uso de la leche de vaca tuberculosa ¿Puede ocasionar alteración en la salud de la especie humana?”.

Como es habitual en los manuscritos de Morcillo empieza quitando importancia a su trabajo y conocimientos: “Sin pretensiones de ningún género, porque no tengo méritos científicos para tenerlas y sin interés de ninguna clase...”. Recordemos los múltiples reconocimientos internacionales que le avalan por sus trabajos científicos (Mencía Valdenebro, s.f.). Tras ello, realiza un discurso de unidad para defensa de la profesión mediante la unidad y apoyo en la ciencia, en relación con las polémicas aparecidas en el primer número de “La Veterinaria Valenciana” al respecto de este tema. Su discurso es crítico con la profesión, como el que hace en la primera página de su Reglamento de Mataderos e Inspección de Carnes (Morcillo Olalla, 1903).

Y a partir de la página 7 en adelante, hace un análisis pormenorizado del campo de la producción láctea, tratando especies, características organolépticas, patógenos asociados, modo de realización de fraudes, para pasar en detalle al estudio de la tuberculosis y sus implicaciones en la Salud Pública, que extiende desde la página 35 hasta el final de la obra (75 páginas). Nada desdeñable para un trabajo “sin pretensiones de ningún tipo”.

Desde el punto de vista del estudio de Morcillo, este hallazgo es muy interesante, puesto que hacía dos décadas que no se había encontrado nada nuevo sobre el autor. Sin embargo, nos encontramos con una serie de limitaciones para dar difusión a su contenido. Por un lado, las limitaciones de acceso que se nos impusieron para poder digitalizar la

obra, y que hizo que dicho proceso fuera inviable. Por otro, para poder dar visibilidad al trabajo, lo ideal sería su transcripción anotada completa, pero dada su extensión, se proponía como un proceso largo (máxime sin poder trabajar a partir de un ejemplar digitalizado). Parecía otro callejón sin salida.

Y sin embargo...

INTERLUDIO 2: LIMPIA, BRILLA Y DA ESPLENDOR

Pues resulta que nuestro primer interludio no debía caer en saco roto, y en enero de 2023, un grupo de investigadores de las Universidades de Valladolid y Viena, aplicando sistemas de detección para la transcripción basados en inteligencia artificial sobre los fondos digitales de la Biblioteca Nacional de España, descubren nada más y nada menos que una comedia inédita de Lope de Vega, llamada “La francesa Laura” (Cuéllar & Vega García-Luengos, 2023). Estamos hablando de un grupo de trabajo formado por casi 150 personas, que tienen como objetivo analizar todos los fondos manuscritos teatrales de la BNE. Obviamente, esto está fuera de nuestra escala.

Y sin embargo...

LA QUIMERA: MACROESCALA Y MICROESCALA

En la mitología clásica, era habitual la aparición de criaturas que unían características de diferentes animales. Uno de estos seres era la quimera, criatura con cabeza de león, vientre de cabra y cola de dragón. Esta criatura, a la que los antiguos daban por real, ha definido su sentido más allá, siendo el término empleado para designar a cosas que en la imaginación nos parecen verdaderas, pero realmente no lo son, o son inalcanzables.

Esta criatura (y su expresión asociada) fue el pensamiento que acudió a nuestra cabeza cuando planteamos nuestra última etapa: ¿podemos unir las nuevas tecnologías a un nuevo nivel con los estudios históricos de veterinaria? ¿es viable plantearnos el uso de una tecnología similar a la empleada por los investigadores citados en nuestro campo? Aunque técnicamente es una tecnología que funciona, los recursos necesarios estaban fuera de nuestro alcance si planteábamos algo de la envergadura del ejemplo mostrado. Muerte por inanición para el proyecto asegurada.

Pero, al fin y al cabo, nuestra investigación se centra en Morcillo. No necesitamos (en este estudio) un proyecto tan grande. Sólo algo pequeño, una microescala, totalmente alejado del gran foco y de los grandes proyectos. Algo como lo que podría plantear nuestro profesor desde una pequeña población de provincias en el siglo XIX. En ese territorio nos sentimos más jugando en casa. Así que, ¿y si reducimos la escala del proyecto? ¿Y si en vez de analizar la gran cantidad de manuscritos que han analizado en la BNE, nos centramos en, digamos, los manuscritos de Morcillo a los que podamos tener acceso? Es más, ¿y si nos centramos solo en aquel manuscrito (Morcillo Olalla, 1904) que digitalizamos hace ya tantos años y al que no le hemos sacado el valor que se merece?

En este punto, y bajo estas normas, nos planteamos nuestro objetivo: emplear un sistema de inteligencia artificial que permitiera transcribir concretamente el manuscrito, con la mayor fidelidad posible para reducir los costes de revisión, y que además nos permitiera generar un sistema para poder repetir el proceso en el futuro con los otros manuscritos.

Lo primero sería identificar qué sistema de IA íbamos a utilizar. Y sorprendentemente, existen ya varias opciones para conseguir este objetivo. Por nuestra parte, elegimos la opción del sistema Transkribus (Read Co Op, 2023). Dos fueron las razones para ello: la primera (y fundamental) había sido el sistema empleado por la BNE, por lo que nos basábamos ya en algo contrastado. En segundo lugar (y también fundamental), el sistema tiene posibilidad de uso de forma gratuita, lo que para probar la viabilidad siendo un proyecto autofinanciado era clave.

Una pregunta que se nos podría plantear sobre el proyecto es: ¿no existen ya programas que leen los textos escritos? ¿Dónde está la novedad en esta transcripción automática de manuscritos?

Bien, efectivamente, la identificación de texto impreso y digitalizado no es algo nuevo, sino algo ya asentado mediante la tecnología OCR (*Optical character recognition*). Este sistema lo que hace es identificar en una imagen los caracteres que aparezcan, y los exporta a un sistema de edición de texto. La palabra clave aquí es caracteres. Porque si bien en las letras de tipo imprenta las letras se encuentran sueltas, como caracteres aislados, en la escritura manuscrita esto no es así. Eso es la causa de que no se pueda aplicar OCR a un texto manuscrito (vamos a quedarnos este dato para retomarlo luego). Además, la caligrafía

manuscrita presenta una serie de diferencias importantes entre individuos, como hemos descrito al hablar de la identificación del manuscrito anónimo.

Por ello, durante mucho tiempo la transcripción automática de manuscritos no ha sido posible. La aparición de la IA cambia este paradigma, y nos permite “entrenar” al programa a que “entienda” las letras, ya no como caracteres, sino como palabras, y a partir de ahí pueda identificar las letras para conseguir una “lectura” automática. Entrecomillo entrenar, entender y leer, porque realmente no es la aplicación humana para el término. Pero clarifica mucho la idea.

Y empezamos por la primera de estas ideas: letras diferentes, entendimientos diferentes. Para nosotros en este caso el proceso va a ser muy simple: queremos que todos los manuscritos que transcriba vengan de un único autor, por lo que la caligrafía va a ser la misma. Para conseguir que realice esta lectura lo primero es, como hemos dicho, entrenar la IA. ¿Cómo se hace esto? La idea es bastante sencilla: debemos aportar al sistema imágenes de páginas del texto original, y transcribir nosotros junto a ella lo que pone. De esta forma, el sistema va detectando los trazos de la imagen y los vincula a nuestros caracteres. ¿Y tener que transcribir no es justamente lo que queremos evitar? Lo sería, pero recordemos que todo esto empezó con la digitalización y transcripción de la Hipografía de 1870. Esto quiere decir que tenemos casi 2000 imágenes de referencia con su transcripción realizada que podemos ir aportando al sistema para entrenarlo.

No obstante, no es tan sencillo como cortar y pegar. El proceso requiere tratar individualmente cada página, generando previamente una identificación de los elementos de la página (decirle al sistema dónde están las líneas que debe entender), y aportar para ellas en contenido transcrito (Ilustración 10).

Es un proceso largo, pero muy interesante en cuanto a los resultados. Tenemos algunos datos que nos lo ilustran. Antes hemos comentado que había diferentes IA que podían transcribir texto manuscrito. Una de ellas es ChatGPT 4 (su versión no gratuita). Lo que hicimos fue darle a dicha IA una página manuscrita de Morcillo de su libro sobre Zootecnia (la emplearemos en todos los ejemplos) y pedirle que transcribiera el texto, sin ningún entrenamiento previo. El resultado final fue bastante desalentador, con menos del 30% de la página identificada. Es curioso que si realizábamos el proceso con algo manuscrito por noso-

tros (con una caligrafía más actual) el resultado fuera de casi el 90% de reconocimiento. ¿Por qué? Porque ChatGPT se ha entrenado a partir de caligrafías actuales.



ILUSTRACIÓN 10. Identificación de elementos de página y transcripción.

Al iniciar el trabajo con Transkribus, realizamos un primer intento de identificación sin entrenamiento previo con la letra de Morcillo. El resultado fue similar al de la otra IA, con en torno a un 30% de identificación. Tras entrenar la IA con las primeras 30 páginas de la Hipografía 1870, volvimos a pasar la misma página y el reconocimiento subió a casi un 70%. Proseguimos añadiendo páginas de entrenamiento para la IA, y con 60 páginas se consiguió un reconocimiento cercano al 85%. Vemos que el incremento de reconocimiento va en aumento, aunque su curva de aprendizaje se reduce. Esto es debido a que existen trazos particulares (algunas mayúsculas, desviaciones de las grafías...) que siempre van a dar problemas, pero que podemos ir puliendo con un aumento del entrenamiento del sistema. Y recordemos el elevado volumen de transcripción del que disponemos, lo cual nos hace pensar que una vez entrenada la IA con toda la información de que disponemos, el resultado de la transcripción automática pueda ser extraordinariamente elevado.

Nuestra intención es completar esta fase de entrenamiento durante 2024, para empezar a transcribir automáticamente en 2025. Para

ese año, nuestro propósito es conseguir transcripciones del tratado de la zootecnia (Morcillo Olalla, 1904). En función de los resultados obtenidos, plantearemos la posibilidad de continuar con otros ejemplares ya disponibles digitalmente. Una vez pasado ese punto, y como objetivo a largo medio-largo plazo, es la transcripción de la totalidad de manuscritos de Morcillo, incluidos aquellos que no han sido digitalizados previamente. Podemos prever la principal dificultad en el acceso a los manuscritos originales y su digitalización; sin embargo, esperamos haber generado una base de conocimiento lo suficientemente sólida como para que las instituciones depositarias de dichas obras mejoren su predisposición a ponerlas a disposición de nuestra iniciativa.

UNA VUELTA DE TUERCA FINAL

En este punto podríamos haber terminado la revisita a la figura de Morcillo y a la puesta en valor de su obra, pero sin embargo las bondades de la IA no iban a permitir que acabara así.

Durante los procesos de entrenamiento de los manuscritos, hemos ido conociendo algunas de sus opciones y entresijos que no nos hubiéramos planteado antes, y una de ellas es el reconocimiento de texto de imprenta.

¿Acaso tiene alguna importancia? En el inicio entendimos que ninguna. Ya hemos mencionado que el reconocimiento por OCR es algo común desde hace años, y por lo tanto el uso de IA para su reconocimiento no es significativo. Pero hemos descubierto que sí que lo es. Porque si bien el OCR reconoce las letras, la IA reconoce la estructura donde aparecen esas letras. Puede reconocer y gestionar el contenido escrito de una página tal y como está paginada. Y nos surgió una idea (que ya hemos apuntado antes): La Alianza Veterinaria (Morcillo Olalla, 1882). Como hemos comentado, esta revista, publicada por Morcillo entre 1882 y 1886 fue el órgano de comunicación de la Asociación de Veterinarios de las Riberas del Júcar. A pesar de su importancia (tanto científica como histórica, pues Morcillo no tiene freno editorial en esta publicación y da rienda a algunas polémicas que no pudieron tener eco en otras revistas) no existe ninguna copia completa ni en el ICOVV, ni en la Biblioteca Valenciana, ni en el Archivo Histórico de Ayuntamiento de Xàtiva. De hecho, y como también hemos apuntado, los libros sobre publicaciones veterinarias (Fernández Sanz, 1995) no aportan información al respecto al no haber podido los autores tener acceso a los ejemplares.

No obstante, y gracias a las informaciones aportadas por el Dr. Camarero Rioja y el Dr. de Jaime Lorén, conseguimos una copia completa digitalizada por parte de la Biblioteca Histórica de Madrid.

Bien, nuestro planteamiento es este: ¿y si entrenamos a una IA como Transkribus para que procese el contenido de la revista *La Alianza Veterinaria*, y una vez el contenido es, no solamente accesible, sino que mantiene la estructura de la obra original, la aportamos como fuente de información a una IA como ChatGPT (como modelo conversacional) para pedirle que nos extraiga información de esta? ¿Y si le pudiéramos preguntar directamente a la IA cuántos artículos de opinión hay en los cuatro años de la revista, o que analice cuáles fueron los temas más tratados en sus artículos científicos? Pero, es más, ¿y si lo pudiéramos hacer con otras revistas de veterinaria de la misma época que ya están digitalizadas en repositorios, como “*La Veterinaria Española*”, o la “*Revista de Inspección de Carnes Mataderos y Mercados*”, por poner algunos ejemplos de digitalización reciente (Vives Vallés, 2018)? ¿Y si le damos toda esa información a una IA, y le pedimos que trace el hilo conductor de una polémica concreta, en la vía de trabajo que marcó el Dr. Aganzo Salido en su trabajo “*Sus más resonantes polémicas*” (Aganzo Salido *et al.*, 2014)?

CONCLUSIONES: UNA FIGURA PARA FUTURAS REVISITACIONES

Este último punto seguro generará rechazo entre los pensadores más clásicos. Mala revisitación del trabajo de Morcillo si no acabase con una polémica. Habrá quien vea esta concepción de los estudios como una pérdida de la capacidad de pensamiento crítico, como una pérdida del valor humano en la investigación histórica, cuando es realmente lo opuesto. Ante los “y si...” que he planteado, seguro que algún destello de preguntas diferentes habrá cruzado la mente de muchos. Esa es la clave. Lo que estamos generando es un escenario en que lo importante va a ser qué preguntas vale la pena hacer. Es en ello en lo que deberemos invertir nuestro tiempo, esfuerzo y razonamiento. ¿Acaso Morcillo no hubiera escrito la *Bibliografía Veterinaria Española* si hubiera tenido acceso a más recursos? Por supuesto que sí, pero lo habría hecho de forma más completa, más rápida y fácil.

He comenzado diciendo lo terrible que fue poner título a esta charla. Y lo cierto es que, con el tema que iba a tratar, le pedí ayuda a ChatGPT. Su propuesta de título fue “*Juan Morcillo Olalla: Pionero y*

Visionario en la Veterinaria Española”. Lo cierto es que no me gustó el título, y me tocó pensarlo a mí. Pero, aunque esto demuestre que la IA no va a solucionar vuestras investigaciones, me gustaría cerrar con la idea de que al fusionar la experiencia humana con las herramientas avanzadas que nos brinda la inteligencia artificial, podemos continuar explorando y honrando el legado de visionarios como Juan Morcillo Olalla, asegurándonos de que sus contribuciones perduren y sirvan como inspiración para las generaciones futuras. Y esa última frase, sí que la ha escrito la inteligencia artificial.

Muchas gracias a todos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Miguel Ángel Vives Vallés su invitación para participar en este acto. Bien conocida es su pasión por la historia de nuestra profesión, pero cuando se comparte de la forma en que él lo hace, más debería ser conocido por la generosidad con que nos hace partícipes de ella.

Agradecer a esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, y a sus miembros, la oportunidad de compartir y celebrar la figura de D. Juan Morcillo, y permitir la divulgación de nuevas vías para el estudio y defensa de la dignidad de nuestra profesión, vías que permitirán que estemos a la altura de los retos que como disciplina enfrentaremos en tiempos más próximos que lejanos.

Agradecer al Dr. Fernando Aganzo Salido, quien hace ya más de una década me dio su apoyo en el estudio de Morcillo, figura que él había estudiado con rigurosidad absoluta y cuyos trabajos siempre tengo como referencia.

Agradecer a la Biblioteca Histórica Marqués de Valdecilla y a la Biblioteca Histórica de Madrid el esfuerzo que han realizado y realizan para la digitalización de los fondos manuscritos de Morcillo, sin los cuales todas mis investigaciones hubieran sido claramente menores.

Agradecer a la Universidad Cardenal Herrera CEU la apuesta que han realizado con los diversos proyectos citados en este trabajo y con la visibilización de la historia de nuestra profesión.

Por último, agradecer a mi familia y amigos por incluir a Juan Morcillo como a uno más de nosotros, y darme el apoyo y el tiempo para seguir investigando en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Aganzo Salido, F. (1998). *Palabras pronunciadas por el veterinario D. Fernando Aganzo Salido en el acto de homenaje a D. Juan Morcillo y Olalla, celebrado en Játiva el 23 de octubre de 1998. Tuvo lugar en el antiguo matadero municipal donde se descubrió la misma placa que fue colocada en el antiguo en 1929.*
- [2] Aganzo Salido, F. (2008). *Recordando a D. Juan Morcillo y Olalla en el 1º centenario de su muerte (1828-1908).*
- [3] Aganzo Salido, F. (2009). Algo más sobre la vida y la obra de Juan Morcillo y Olalla (1828-1908) en el centenario de su muerte. *Anales de la RACVE n°17* (pp. 55-86). Madrid:
<http://www.racve.es/contenido/show/id/240>
- [4] Aganzo Salido, F., & Ferrús Beneyto, E. (2004). Contribución al conocimiento de los manuscritos de don Juan Morcillo y Olalla (1828-1908). Encontrada y adquirida la primera de las tres "ediciones" de su Hipografía. *X Congreso Nacional Historia De La Veterinaria*, 185-186.
- [5] Aganzo Salido, F., Ruiz Moliner, A., & Jordá Moret, J. V. (2014). Sus más resonantes polémicas. *Compendio de los trabajos politémáticos del doctor veterinario D. Fernando Aganzo Salido*. Colegio de Veterinarios de Valencia.
- [6] Anónimo. (1905). *Memoria sobre el tema propuesto por la junta directiva del colegio veterinario de la provincia de Valencia. Por un colegiado. 31 dic. 1905.* Manuscrito.
- [7] Biblioteca Nacional de España. (2012) *Biblioteca digital hispánica*. <http://bdh.bne.es/bnearch/>
- [8] Cabañas, S. (2024). Por qué es tan relevante la demanda de The New York Times contra OpenAI y Microsoft por usar sus contenidos sin permiso. *El Economista*,
<https://search.proquest.com/docview/2918883023>
- [9] Chowdhury, H. (2023). Los CEO están cada vez más cerca de admitirlo: La IA reemplazará a los trabajadores despedidos y

acabará con más puestos de los que pueden calcular. *Bussines Insider*.

<https://www.businessinsider.es/ceo-acabaran-admitiendo-ia-sustituira-trabajadores-1239510>

- [10] Cuéllar, Á., & Vega García-Luengos, G. (2023). La francesa Laura. El hallazgo de una nueva comedia del Lope de Vega último. *Anuario Lope De Vega*, 29(29), 131-198. 10.5565/rev/anuariolo pedevega.492.
- [11] EFE. (2014). Un ordenador que imita a un chico supera por primera vez el test de Turing. *EFE News Service*,
<https://search.proquest.com/docview/1534112729>
- [12] Fernández Sanz, J. J. (1995). Fichas analíticas. *La prensa veterinaria (I- hasta 1903)* (pp. 90). AACHE Editores.
- [13] Garzó, A. (2014, 13/12/). Saquean el matadero de Xàtiva y el valor de lo robado supera los 500.000 euros. *Levante EMV*,
<https://www.levante-emv.com/costera/2014/12/13/saquean-matadero-xativa-robado-supera-12671010.html>
- [14] Gómez Xativa, S. (2017, 30/10/). De matadero a escuela de bomberos. *Levante EMV*,
<https://www.levante-emv.com/comarcas/2017/10/29/matadero-escuela-bomberos-13824428.html>
- [15] Herrera Luna, E. C., & Felipe Riverón, E. M. (2007) *Reconocimiento de la autoría de documentos manuscritos*,
<http://www.repositoriodigital.ipn.mx/handle/123456789/8626>
- [16] ICOVV. (1953). *Catálogo de la biblioteca del colegio de veterinarios de Valencia. Manuscrito*.
- [17] Jordá Moret, J. V. (2010). *Notas previas "transcripción y estudio de la Hipografía 1ª edición (1870)"*.
- [18] Jordá Moret, J. V. (2011). Digitalización de la Hipografía 1870 (1ª edición) de Juan Morcillo Olalla. *XVII Congreso Nacional de Historia de la Veterinaria*, 495-498.
- [19] Jordá Moret, J. V. (2014). *Audiolibro hipografía (1870)* (Premio Juan Morcillo Olalla 2014). ICOVV.

- [20] Jordá Moret, J. V. (2016). *Digitalización, transcripción y estudio comparado de la Hipografía (1870) de D. Juan Morcillo Olalla*.
- [21] Jordá Moret, J. V., Navarro Serra, A., Sanz Cabañes, H., Martínez Córcoles, M., Doménech Ballester, L., Navarro Díaz, J. V., & Vega García, S. (2018). *De lo tangible a lo intangible: Renderezando patrimonio histórico veterinario*.
- [22] Jordá Moret, J. V., Navarro Serra, A., Sanz Cabañes, H., & Vega García, S. (2019). *Terra incognita: Hallazgos de manuscritos inéditos del ICOVV*.
- [23] Jordá Moret, J. V., & Vega García, S. (2016). *Principales conclusiones al estudio de la hipografía 1870 de Morcillo Olalla y su intercomparación con las ediciones de 1875-1899/1900*.
- [24] Llull, R. (1315). *Ars magna (facsimil)* (1990th ed.).
- [25] Mencía Valdenebro, I. (s.f.). Biografía de Juan Morcillo Olalla. www5.colvet.es/aeHV/pdf/Biografia%20Morcillo%20Olalla.pdf.
- [26] Morcillo Olalla, J. (1858). *Guía del veterinario inspector ó sea Policía Sanitaria Veterinaria aplicada a las casas mataderos y pescaderías* (1^a ed.). Madrid: Imprenta J. Viñas.
- [27] Morcillo Olalla, J. (1866). Cartas críticas. (pp. 123).
- [28] Morcillo Olalla, J. (1870). *Hipografía - ligera reseña sobre el origen del caballo, su domesticidad y razas principales existentes*. Manuscrito.
- [29] Morcillo Olalla, J. (1875). *Hipografía ó estudios históricos del caballo* (2^a ed.). Manuscrito.
- [30] Morcillo Olalla, J. (1877). *Claudografía, ó tratado de las cojeras de los solípedos*. Manuscrito.
- [31] Morcillo Olalla, J. (1882). *La alianza veterinaria, periódico de la asociación veterinaria de las riberas del Júcar*. Imprenta Blas Bellver.
- [32] Morcillo Olalla, J. (1883). *Bibliografía veterinaria española*. Ed. Blas Bellver.

- [33] Morcillo Olalla, J. (1900). *Hipografía* (3ª edición ed.). Manuscrito.
- [34] Morcillo Olalla, J. (1903). *Reglamento de mataderos e inspección de carnes*.
- [35] Morcillo Olalla, J. (1904). *Zootecnia - La mula ¿puede concebir y parir?* (2ª ed.). Játiva: Manuscrito.
- [36] Moreno Fernández-Caparrós, L. A. (2007). Ante el centenario de la muerte de Juan Morcillo y Olalla, "príncipe de la inspección de alimentos" (1828-1908). *Centro Veterinario*, (24).
- [37] Read Co Op. (2023, *Transkribus*. <https://readcoop.eu/transkribus/>
- [38] Rodríguez de la Torre, F. (2000). El albacetense Juan Morcillo y Olalla, cumbre de la veterinaria española. *II Congreso de Historia de Albacete*, 4, 217.
- [39] Sanz Egaña, C. (1941). *Historia de la Veterinaria española*. Madrid: Espasa-Calpe.
- [40] Sanz Egaña, C. (1928). Juan Morcillo y Olalla. *Semblanzas veterinarias* 1978 (pp. 49-84). Madrid: Consejo General de Colegios Veterinarios.
- [41] Turing, A. M. (1950). I.—Computing machinery and intelligence. *Mind*, LIX (236), 433-460. 10.1093/mind/LIX.236.433
- [42] Universidad Autónoma de Barcelona. (2024) *Dipòsit digital de documents*. <https://ddd.uab.cat/>
- [43] Universidad de Córdoba. (2015) *Helvia*. <https://helvia.uco.es/>
- [44] Vives Vallés, M. A. (2018), *Digitalizadas dos revistas veterinarias antiguas de gran interés en la biblioteca digital de la universidad autónoma de Barcelona*. Amigos de la Historia Veterinaria. <https://historiadelaveterinaria.es/2018/01/25/digitalizadas-dos-revistas-veterinarias-antiguas-de-gran-interes-en-la-biblioteca-digital-de-la-universidad-autonoma-de-barcelona/>

EL PAPEL DEL MEDIOAMBIENTE EN LA DIFUSIÓN Y TRANSMISIÓN DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS: UN DESAFÍO PENDIENTE

DR. D. RICARDO CARAPETO GARCÍA

Cuerpo Nacional Veterinario

Jefe de Área de Seguridad Ambiental

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Ministerio de Sanidad

22 de abril de 2024

RESUMEN

La resistencia a los antibacterianos es un problema global que está generando ya un grave impacto sanitario y económico. Según el informe O'Neill (2016), si no se toman medidas, en 2050 podrían morir 10 millones de personas al año por infecciones resistentes, con pérdidas económicas de 100 billones de dólares. La ONU y organizaciones como la OMS, FAO y OMSA han desarrollado planes de acción para combatir este problema, incorporando recientemente al medioambiente en la estrategia "Una Salud". Las resistencias a los antibióticos son un fenómeno natural, pero el uso clínico de estos fármacos ha aumentado la presión selectiva sobre las bacterias, favoreciendo la selección y propagación de genes de resistencia. Las principales fuentes de emisión de residuos de medicamentos y de resistencias al medioambiente son las

industrias farmacéuticas, las aguas residuales urbanas y la ganadería. Los humanos están expuestos a bacterias resistentes a través del agua recreativa y alimentos contaminados, lo que puede alterar el microbioma y aumentar el riesgo de enfermedades. Aunque aún hay brechas de conocimiento, es urgente tomar medidas regulatorias para mitigar este problema.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, Medioambiente, Sanidad animal, Salud pública.

SUMMARY

The antimicrobial resistance is a global problem that is already impacting importantly on health and economics. According to the O'Neill report (2016), if no action is taken, by 2050, 10 million people could die annually from resistant infections, with economic losses of 100 trillion dollars. The UN and organizations such as WHO, FAO, and WOA have developed action plans to combat this issue, recently incorporating the environment into the "One Health" strategy. Antibiotic resistance is a natural phenomenon, but the clinical use of these drugs has increased selective pressure, favoring the selection and spread of resistance genes among bacteria. The main sources of resistance emissions and antibiotic residues into the environment are pharmaceutical industries, urban wastewater, and farming. Humans are exposed to resistant bacteria through recreational water and contaminated food, which can alter the microbiome and increase the risk of disease. Although there are still knowledge gaps, urgent regulatory measures are needed to mitigate this problem.

Keywords: Antimicrobial resistance, Environment, Animal health, Public health.

INTRODUCCIÓN

En 2016 se publicó en Reino Unido un conocido informe que, desde una perspectiva global, ponía cifras al impacto de las resistencias a los antimicrobianos sobre la sociedad y la economía. Este informe, conocido como “El Informe O’Neill” (O’Neill, 2016) estimaba, que de no tomarse medidas que alteraran la tendencia, en 2050 se producirían 10 millones de decesos anualmente por causa de infecciones resistentes y unas pérdidas económicas acumuladas de 100 trillones de dólares globalmente. En un estudio posterior, centrado en los aspectos económicos de las resistencias, el Banco Mundial (World Bank, 2017) llega-

ba a conclusiones similares, si bien lo hacía planteando dos escenarios posibles. En un escenario más optimista (bajo impacto económico de las resistencias) el PIB global descendería un 1,1%, a razón de 1 trillón de dólares anual. En un escenario de alto impacto de las resistencias sobre la economía las pérdidas del PIB global alcanzarían el 3,8% y las pérdidas anuales ascenderían a 3,4 trillones de dólares anuales, es decir un impacto económico equiparable al producido durante la crisis financiera de 2007. La reducción del PIB sería particularmente acentuada en países de ingresos bajos y medios, donde los descensos podrían llegar al 5,6% y 4,4% respectivamente.

Poco tiempo después de la publicación del informe O'Neill, en septiembre de 2016, la Asamblea General de Naciones Unidas, órgano político principal de esta organización, aprobaba una declaración política de alto nivel en la que los Estados Miembro se comprometían a desarrollar planes de acción frente a las resistencias, endurecer la legislación sobre antimicrobianos, mejorar el conocimiento científico y promover mejores prácticas (UN, 2016). En la historia de la Naciones Unidas, sólo se han discutido asuntos relacionados con la salud 4 veces en la asamblea general (VIH, enfermedades no declarables, ébola y resistencias), por lo que queda evidenciada la gran importancia política que dicha declaración encerraba.

GOBERNANZA

Asumida políticamente la importancia social y económica que las resistencias a los antimicrobianos tenían, quedaban por definir los ámbitos en los que se debería actuar para mitigar sus efectos. En el ámbito de la salud humana, la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó en 2015 un plan de acción global frente a las resistencias a antimicrobianos que marcaba los objetivos básicos que se debían seguir en salud humana (WHO, 2015). Un año después la Organización de la Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) publicaba su plan de acción centrándose en mejorar las prácticas, la información y la vigilancia de infecciones resistentes y de consumo de antimicrobianos (FAO, 2016). También en 2016 la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, ex OIE) publicaba una estrategia sobre resistencias a antimicrobianos basada en cuatro pilares: Concienciación, vigilancia e investigación, gobernanza e implementación de estándares internacionales (OMSA, 2016). La incorporación del medioambiente en la gobernanza internacional de las resistencias habría de esperar hasta 2023, año en el que Programa de Naciones Unidas para

el Medio Ambiente (PNUMA) hace público su enfoque de las resistencias, centrado en la dimensión ambiental y que llama a fortalecer las acciones nacionales y globales, mejorar la vigilancia y la financiación (UNEP, 2023).

La acción de estas cuatro grandes organizaciones internacionales, en áreas en las que con frecuencia sus competencias se solapan, requiere de movimientos coordinados que eviten duplicidades e ineficiencias. Para hacerlo la OMS, la FAO y la OMSA se organizaron de manera informal formando el conocido como “Tripartito” (FAO-OIE-WHO, 2010), estructura de coordinación en la que posteriormente se engranarían distintas políticas que requerían acciones conjuntas entre las que se incluyeron las resistencias. La llegada de la UNEP a escena transformó el Tripartito en un Cuadripartito y los planes de acción individuales en un Plan de Acción (2022-2026) conjunto y conforme a la filosofía “Una Salud”. Este plan de acción global tiene 6 ámbitos de acción principales: “Una Salud” y sistemas de salud, reducción de riesgos de enfermedades zoonóticas, control de enfermedades zoonóticas y vectoriales, mejorar la comunicación de los riesgos alimentarios, reducir el impacto de las resistencias e integrar el medioambiente en el concepto “Una Salud” (FAO-PNUMA-WHO-WOAH, 2022).

ANTIBIÓTICOS Y BACTERIAS

La resistencia a los antibióticos es un mecanismo de defensa codificado genéticamente en las bacterias y por tanto transferible a su progenie (transmisión vertical de genes) y a bacterias próximas (transferencia horizontal de genes). Viendo la alta sensibilidad que los patógenos demostraban a los antibióticos al inicio de la llamada “era antibiótica” sería razonable pensar que la aparición de genes de resistencia es un fenómeno reciente. Sin embargo, esto no es así, dado que se han encontrado genes de resistencia en lugares aislados de la actividad humana, a donde no podrían haber llegado ni residuos de antibióticos ni bacterias portadoras de genes de resistencia. Así D’Costa *et al.*, 2011, mediante estudios de metagenómica, encontró numerosos genes de resistencia en bacterias aisladas en sedimentos de permafrost tomados en el estrecho de Bering y con 30.000 años de antigüedad. La presencia de restos de pelo de mamut en las muestras probaba que su datación se remontaba al pleistoceno. Estos investigadores encontraron una gran variedad de genes que codificaban para resistencias a beta-lactámicos, tetraciclinas y antibióticos glicopéptidos. Un estudio similar, llevado a cabo con permafrost siberiano de entre 15.000 y 50.000 años de anti-

güedad, aisló una cepa de *Psychrobacter psychrophillus* resistente a gentamicina y tetraciclina (Petrova, 2009). En 2012 Bhullar *et al.*, encontró bacterias resistentes a 14 antibióticos distintos, incluidos a antibióticos de último recurso, en una cueva que había permanecido aislada durante 4 millones de años. También se han aislado cepas resistentes en restos humanos previos al descubrimiento de los antibióticos, como momias precolombinas, dentaduras provenientes de la edad media o aislados de disentería provenientes de enfermos ya en el siglo XX pero antes del descubrimiento de la penicilina (Mather, 2014; Santiago-Rodríguez, 2015; Warinner, 2014). Probada pues la existencia de genes de resistencia antes del uso clínico de los antibióticos, es lógico preguntarse cuál es el motivo. La mayor parte los antibióticos usados en clínica son producidos o derivan de las actinobacterias (Perry *et al.*, 2024), grupo de bacterias presentes naturalmente en el suelo donde cumplen un importante papel biológico en la degradación de la materia orgánica. Estos organismos son prolíficos productores de diversos antibióticos, entre los que se incluyen estreptomicina, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina o vancomicina. Es lógico pensar que estas bacterias capaces de sintetizar antibióticos, sean resistentes a los mismos. De hecho, se cree posible que las bacterias productoras de antibióticos sean la fuente original de muchos de los genes de resistencia que circulan en ámbitos clínicos hoy día (Perry *et al.*, 2024). Así, estas bacterias telúricas producían (y producen) antibióticos que inhibían a otras bacterias contra las que competían, al tiempo que disponían de mecanismos que les permitían protegerse frente a ellos.

Por tanto, se puede concluir que la antigua capacidad de generar antibióticos y protegerse frente a ellos es parte natural de la interminable competencia entre bacterias por los recursos. Lo que cambia hoy día con respecto a la que ha venido sucediendo desde hace milenios es que el uso clínico de antibióticos, muchos de ellos relacionados o iguales a los producidos por bacterias ambientales, somete a bacterias patógenas y a bacterias ambientales a una presión selectiva sin precedentes que promueve la movilización de gran cantidad de genes de resistencia entre bacterias patógenas que está dando lugar a una mayor dificultad para el tratamiento de enfermedades en humanos y animales (Larsson y Flach, 2021).

MECANISMOS DE RESISTENCIAS

La resistencia a antimicrobianos puede ser intrínseca o adquirida. En el primer tipo, la especie bacteriana siempre expresa los genes

que le confieren resistencia, independientemente de la presencia o ausencia de antibiótico en el medio. Esta resistencia suele estar relacionada con una permeabilidad reducida de la membrana exterior de la célula o con la existencia de bombas de eflujo. De cara al control de las resistencias a antimicrobianos resultan más interesantes el segundo tipo, las resistencias adquiridas, ya que es en éstas sobre las que podremos actuar. Las bacterias pueden adquirir material genético que confiera resistencia por tres vías llamadas en su conjunto Transferencia Horizontal de Genes: Transformación (penetración de ADN desde el medio al interior de la bacteria), transducción (mediante un bacteriófago) y conjugación (transferencia de plásmidos entre bacterias). El nuevo material genético así obtenido ha de ser integrado en el ADN bacteriano mediante recombinación homóloga, que se basa en la similitud entre el material adquirido y alguna parte del genoma bacteriano, lo cual permite la integración del nuevo material en el genoma de la bacteria. Existe también la posibilidad de que el nuevo ADN se integre sin necesidad de homología con alguna región del ADN bacteriano. Este es el caso de los transposones, fragmentos de ADN que sólo precisan de ciertas secuencias diana para que se produzca su integración. El transposón tiene, entre otros, un gen que codifica una enzima, la transposasa, que duplica la secuencia diana, permitiendo la integración del transposón. Además de la adquisición de material genético exógeno, la resistencia a antimicrobianos puede surgir de manera azarosa a consecuencia de mutaciones producidas por errores en la replicación del ADN bacteriano o por exposición a agentes mutagénicos.

MECANISMO DE ACCIÓN	ANTIBIÓTICOS
Inhibición de la síntesis de la pared celular	Beta-lactámicos (penicilinas, carbapenemas, cefalosporinas, monobactamas) y glicopéptidos
Despolarización de la membrana celular	Lipopéptidos
Inhibición de la síntesis proteica	Uniéndose a la subunidad 30S: Aminoglucósidos y tetraciclinas
Uniéndose a la subunidad 50S: Clo-ranfenicol, lincosamidas, macrólidos, oxazolidinonas, estreptograminas	
Inhibición de la síntesis de ácido nucleico	Quinolonas

TABLA 1. Mecanismos de acción de los antibióticos.

En muchos casos, el mecanismo de resistencia está íntimamente unido al mecanismo de acción de cada antibiótico (Tabla 1).

MECANISMO DE RESISTENCIA INDUCIDO	EJEMPLO DE RESISTENCIA
Reducción de las porinas de membrana	<i>Enterobacteriaceae</i> a carbapenemas
Modificación de las porinas	<i>E. aerogenes</i> a imipenem y ciertas cefalosporinas. <i>N. gonorrhoeae</i> , beta-lactámicos y tetraciclinas.
Modificación de la diana	<i>S. aureus</i> y la modificación de la PBP. <i>S. aureus</i> a glicopéptidos al cambiar la estructura de los precursores de peptidoglicanos a los que se tiene que unir la vancomicina. Mutaciones o metilación de las subunidades ribosómicas a las que se unen los antibióticos. Modificación de la ADN-girasa o de la topoisomerasas IV en antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos. Modificación de las enzimas DHPS y DHFR, involucradas en la biosíntesis de folato, ruta en la que interfieren las sulfonamidas y el trimetoprim.
Inactivación del antibiótico	Hidrolización: Enzimas Beta-lactamamasas, gen <i>tetX</i> que hidroliza tetraciclina Transferencia de grupos químicos: acetilación (aminoglucósicos, cloranfenicol, Fluoroquinolonas), fosforilación y adenilación (aminoglucósidos)
Expulsión del antibiótico	Medicante distintas familias de bombas de eflujo: Familias ABC (lincosamidas, macrólidos, estreptograminas), MFS (tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas), RND (aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, lincosamidas, macrólidos, flouroquinolonas, sulfonamidas, trimetoprim) o MATE (flouroquinolonas).

TABLA 2. Mecanismos de resistencia a antibióticos y ejemplos.

De acuerdo a Reygaert (Reygaert, 2018) los mecanismos de resistencias pueden clasificarse en cuatro tipos principales: 1) los que limitan la entrada del antibiótico al interior de la bacteria, 2) los que modifican la diana del antibiótico, 3) los que inactivan al antibiótico y 4) los que expulsan al antibiótico de la célula bacteriana. La tabla 2 resume estos mecanismos y da ejemplos de resistencias.

DETERMINANTES DE RESISTENCIAS

Entre los determinantes de resistencias nos encontramos determinantes bióticos (bacterias y genes de resistencias) y abióticos (antimicrobianos, biocidas y metales, principalmente). Centrándonos en los que son cuantitativamente más relevantes, los determinantes de mayor interés son las bacterias y genes de resistencias y los residuos de antimicrobianos.

A la hora de hablar sobre papel del medioambiente en la transmisión y difusión de resistencias, es necesario comprender cómo se comportan estos determinantes en el medioambiente para poder estimar los posibles riesgos para la salud pública y animal. En lo que se refiere a las bacterias, es preciso admitir que la mayor parte de las bacterias patógenas no sobreviven en el medioambiente. Sin embargo, algunos importantes patógenos como las enterobacterias sí que son capaces de sobrevivir periodos largos en el medioambiente (Michelon *et al.*, 2023). Tal y como se ha visto en el apartado anterior, la muerte de un patógeno resistente en el medioambiente no tiene por qué acabar con la cadena de transmisión de sus genes de resistencias, dado que los genes, liberados de la bacteria, pueden ser integrados en el material genético de bacterias patógenas o ambientales mediante el proceso de transformación. En cuanto a los residuos de antibióticos, hay que recordar que muchos antibióticos se absorben escasamente y que son excretados por humanos y animales en sus heces y/u orina de manera inalterada (BIO Intelligence Service, 2013). La presencia constante de cantidades apreciables de antibióticos en los principales puntos de emisión, añaden presión selectiva a las bacterias, que pueden verse favorecidas por la presencia de genes de resistencia en su ADN.

LA TRIPLE IMPORTANCIA DEL MEDIOAMBIENTE EN LAS RESISTENCIAS

En las políticas de gestión de resistencias el medioambiente se puede ver desde una triple perspectiva. Por una parte, la actividad hu-

mana y ganadera emiten de manera constante grandes cantidades de resistencias y de residuos de antimicrobianos al medioambiente, constituyendo una fuente primaria de contaminación potencial de aguas y alimentos vegetales a los que los humanos y animales podemos estar expuestos con posterioridad. Otra perspectiva contemplaría al medioambiente no solo como el escenario a través del que se difunden las resistencias, sino como un punto en el que la alta presión selectiva por la presencia de residuos de antimicrobianos puede favorecer la aparición de nuevas resistencias o la movilización de las ya existentes desde el ADN cromosómico al plasmídico. Esto es particularmente cierto en puntos de alta emisión de antibióticos al medioambiente, como pueden ser las fábricas de medicamentos y sustancias activas (González-Plaza *et al.*, 2019; Larsson *et al.*, 2007)). Por último, el medioambiente y en concreto los puntos urbanos de emisión de genes de resistencias (las depuradoras de aguas residuales), pueden ser de gran ayuda a la hora de valorar la situación epidemiológica de la población sana de una ciudad (Grevskott, 2021).

En este trabajo nos centraremos sólo en la primera de las perspectivas. A continuación, examinaremos con detalle las principales fuentes de emisión, y las rutas de exposición a seres humanos usando como guía el informe 1.1 publicado recientemente por el PRAN (PRAN, 2022).

FUENTES DE EMISIÓN

Tres son las principales fuentes de emisión de determinantes de resistencias al medioambiente: Fuentes industriales, fuentes urbanas y fuentes agrícolas.

No siendo la principal a nivel nacional, la fuente industrial (fábricas de sustancias activas y de medicamentos) tienen gran importancia a escala global. Se estima que aproximadamente el 80% de los antibióticos utilizados en el mundo se producen en China e India, lugares donde esta fuente tiene una importancia preponderante. En India se han llegado a encontrar emisiones de fluoroquinolonas a ríos de que superaban los 30 mg/litro, equivalentes a una emisión de 44 kilos por día desde una sola fábrica. Es evidente, que una emisión continua de tales cantidades de antibióticos a las aguas superficiales supone un gran riesgo, no sólo para el funcionamiento de los ecosistemas, sino para selección de cepas resistentes e incluso a la aparición de nuevas resistencias.

A nivel nacional, sin embargo la fuente de mayor importancia es la urbana. Las depuradoras de aguas residuales recogen y tratan los residuos líquidos producidos en las ciudades y provenientes del alcantarillado, hospitales y hogares. Estas depuradoras están diseñadas para reducir la cantidad de sólidos en suspensión, la Demanda Química de Oxígeno (DQO), la Demanda Biológica de Oxígeno (DBO), la cantidad de nitratos y la cantidad de fosfatos en el agua residual antes de ser vertida a los ríos, con el objeto de minorar los efectos nocivos que estos parámetros tienen sobre el funcionamiento de los ecosistemas. Las plantas depuradoras no están diseñadas para reducir la concentración de antibióticos ni de la carga bacteriana. Como ya se ha dicho, los antibióticos se excretan tras su consumo y el porcentaje excretado depende de la sustancia activa considerada, siendo en algunos casos cercano al 100%. Los antibióticos que usamos llegan por tanto a unas depuradoras que nos son capaces de destruirlos, llegando así al medio receptor, los ríos. Es cierto que en el momento de la descarga al río (que es constante) se produce una inmediata dilución del efluente descargado, por lo que los efectos de la presencia de antibióticos serán menores de lo esperado si medimos aguas abajo, pero eso no evita que haya una cola de efectos que será mayor o menor en función del grado de dilución. En un reciente informe publicado por el PRAN (PRAN, 2024) se constata la presencia en concentraciones variables de numerosos antibióticos. La presencia aguas abajo, si bien inferior a la concentración en el efluente de las depuradoras, sigue siendo preocupante.

Lo mismo puede decirse de las bacterias resistentes y de los genes de resistencia. Las depuradoras no están diseñadas para reducir la carga bacteriana. De hecho la gran actividad biológica de los lodos de depuradoras, unida a la presencia de residuos de antibióticos, podrían favorecer la transferencia de material genético entre especies y a la progenie.

Las fuentes de emisión agrícolas se reducen en España a las emisiones desde ganadería, dado que el uso fitosanitario de antibióticos en la UE no está permitido salvo caso marcadamente excepcionales. Los antibióticos administrados a los animales son igualmente excretados en porcentajes variables, pero que pueden ser significativamente elevados en ciertos casos. El uso de los estiércoles como enmienda orgánica llevaría a los suelos agrícolas tanto las bacterias resistentes como los residuos de antibióticos empleados en las explotaciones, enriqueciendo el resistoma de los suelos y añadiendo presión selectiva al medio.

RUTAS DE EXPOSICIÓN A SERES HUMANOS

Antes de comenzar a explicar las distintas rutas de exposición a humanos, es preciso admitir que hay muchas brechas de conocimiento que dificultan la comprensión de la importancia de cada ruta. Los estudios existentes son escasos y sus resultados en ocasiones contradictorios, lo cual quizá pueda deberse a la heterogeneidad de los diseños y a la gran complejidad de las rutas de exposición.

Ya se ha visto cómo, por distintas rutas, las bacterias resistentes, genes de resistencia y residuos de antibióticos llegan a suelo y agua. Ahora bien, como ya se ha señalado, la perspectiva desde la que abordamos las resistencias en el medioambiente es de salud pública, por lo que, desde esta presencia ambiental, largamente acreditada, sería preciso especificar de qué manera podrían los seres humanos resultar expuestos a bacterias resistentes. Las principales rutas de exposición a humanos son a través del uso recreacional de aguas contaminadas y a través del consumo de productos vegetales frescos cultivados en suelos contaminados. No se descartan otras rutas como puede ser la inhalación de aerosoles o el consumo de agua, pero mientras que la primera estaría restringida a los trabajadores de estaciones depuradoras o agricultores, la segunda puede descartarse debido a la eficiente potabilización de las aguas de boca.

La exposición a través del uso recreacional de las aguas es una ruta de mayor relevancia, dado que la exposición a aguas contaminadas se ha asociado a una mayor presencia de bacterias resistentes en el intestino (Coleman *et al.*, 2012) o como un factor de riesgo para padecer infecciones urinarias (Soraas *et al.*, 2013). Es cierto que la mera exposición a bacterias resistentes no tiene por qué provocar enfermedad, ni un fallo terapéutico en caso de que se produjese la primera, pero la exposición a medios contaminados puede alterar nuestro microbioma predisponiéndonos a padecer enfermedades futuras. No obstante, y pese a su excepcionalidad, merece la pena mencionar un caso descrito por Laurens *et al.*, 2018 en el que se demostró el origen ambiental (un río) de una cepa de *Enterobacter asburiae* productor de carbapenemasa IMI-2 que produjo una grave bacteriemia multirresistente a un paciente. Leonard *et al.*, 2018 encontró una asociación entre la exposición a aguas de mar contaminada y colonización intestinal con *E. coli* portador de genes *bla*_{CTX-M}. Los investigadores comprobaron que los bañistas habituales tenían el triple *bla*_{CTX-M} que la población general y que los surfistas

tenían seis veces más que los bañistas. Sin embargo, como se mencionaba anteriormente, los datos en ocasiones resultan contradictorios. En un estudio con un diseño similar llevado a cabo en Irlanda Farrell *et al.*, 2023 no encontró diferencias significativas entre bañistas y población general en lo que se refiere a presencia de genes *bla*_{CTX-M} en el intestino, si bien es cierto que no se incluyeron surfistas (más proclives a ingerir agua durante la práctica del deporte) en el estudio.

Otra ruta de exposición de los seres humanos es la ingesta de alimentos contaminados con bacterias resistentes. En este caso, los alimentos que se consumen frescos, sin cocinar, resultan una fuente potencialmente más importante. Se han encontrado bacterias resistentes y genes de resistencia en carne cruda, queso, jamón y ensaladas listas y distintos vegetales en el momento de la cosech (Shu-Yi-Dan Zhou *et al.*, 2020, Pesavento *et al.*, 2014, Marti, 2013).

CONCLUSIONES

Tanto los antibióticos como los genes de resistencias existen en el medioambiente desde hace miles de años. Sin embargo, el uso de antibióticos en ámbito clínico ha hecho aumentar de manera notable la presencia de todo tipo de antibióticos en el medioambiente al cual llegan tras su excreción por animales y personas. Estos residuos de antibióticos generan una presión selectiva que favorece la proliferación de genes de resistencias, e incluso podría servir de estímulo para la generación de nuevos genes, al existir puntos calientes en los que la emisión de residuos es constante.

El uso agrícola de estiércoles y biosólidos de depuradoras, así como los efluentes de depuración, enriquecen el resistoma existente en el medioambiente. Tanto humanos como animales quedan expuestos a bacterias ambientales y patógenas resistentes por el uso recreativo del agua o al consumir alimentos vegetales contaminados.

El papel del medioambiente en la transmisión y difusión de las resistencias es intrincado y está repleto de brechas de conocimiento. La dimensión y complejidad de este problema empiezan ahora a comprenderse y aunque no todos los riesgos están categorizados, esto no debería impedir una acción regulatoria.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bhullar, K. 2012, “Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome”.
- [2] BIO Intelligence Service, 2013, “Study on the environmental risks of medicinal products”.
- [3] D’Costa, V., 2011 “Antibiotic resistance is ancient”.
- [4] Coleman, B. L., 2012, “The role of drinking water in the transmission of antimicrobial-resistant *E. coli*”.
- [5] FAO, 2016, “The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020”.
- [6] FAO-OIE-WHO, 2010 “A Tripartite Concept Note”.
- [7] FAO-PNUMA-WHO-WOAH, 2022, “One Health Joint Plan of Action (2022-2026). Working -Together for the Health of Humans, Animals, Plants and the Environment”.
- [8] Farrel, M., 2023, “Assessing the impact of recreational water use on carriage of antimicrobial resistant organisms”.
- [9] González-Plaza, J.J., 2019, “Antibiotic-manufacturing sites are hot-spots for the release and spread of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in receiving aquatic environments”.
- [10] Grevskott D-H, 2021, “Resistance profiles and diversity of beta-lactamases in *E. coli* strains isolated from city-scale sewage surveillance in Bergen, Norway mimic clinical prevalence”.
- [11] Larsson, J., 2007, “Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals”.
- [12] Larsson, J., Flach, K-F, 2021, “Antibiotic resistance in the environment”.
- [13] Laurens, C., 2018, “Transmission of IMI-2 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from river water to human”.
- [14] Leonard, A.F.C., 2018, “Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant *E. coli* in UK coastal water users: Environmental

surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey)”.

- [15] Marti, 2013, “Impact of manure fertilization on the abundance of antibiotic-resistant bacteria and frequency of detection of antibiotic resistance genes in soil and on vegetables at harvest”.
- [16] Michelon, W., 2023, “Enterobacteria Survival, Percolation, and Leaching on Soil Fertilized with Swine Manure”.
- [17] O’Neill, 2016, “Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations”.
- [18] OIE, 2016, “The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials”.
- [19] Perry, J., 2024, “The Prehistory of Antibiotic Resistance”.
- [20] Pesavento, 2014, “Prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp. isolated from retail cheese, ready-to-eat salads, ham, and raw meat”.
- [21] Petrova, M., 2009, “Molecular structure and translocation of a multiple antibiotic resistance region of a *Psychrobacter psychrophilus* permafrost strain”.
- [22] PRAN, 2022, “INFORME 1.1: Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales”.
- [23] PRAN, 2024, “Residuos de antibióticos en estaciones depuradoras de aguas residuales y aguas superficiales”.
- [24] Reygaert, W.C., 2018, “An overview of antimicrobial resistance mechanisms of bacteria”.
- [25] Shu-Yi-Dan Zho, 2020, “Prevalence of Antibiotic Resistome in Ready-to-Eat Salad”.
- [26] Soraas, A., 2013, “Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae”.

- [27] UN General Assembly, 2016, “Political declaration of the High-Level meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance”.
- [28] UNEP, 2023, “Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health Response to Antimicrobial Resistance”.
- [29] WHO, 2015, “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”.
- [30] World Bank, 2017, “Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future”.

RIESGOS Y AMENAZAS DE LA BIOTECNOLOGÍA

EXCMO. SR. DR. D. ALBERTO CIQUE MOYA

Coronel Veterinario

Académico de Número de la RACVE

6 de mayo de 2024

«La ciencia es un campo de batalla para
las grandes superpotencias mundiales»

Esteban García Marcos – La Vanguardia 03/11/2023

RESUMEN

Desde prácticamente los inicios de la biotecnología ha habido una preocupación constante por el uso espurio de la misma con fines militares. Esta preocupación ahora se ha incrementado ante el posible uso terrorista de agentes manipulados gracias al desarrollo del biohacking, la biología sintética al amparo de la democratización del conocimiento, así como la simplificación y abaratamiento de las ciencias ómicas. Sin olvidar el uso potencial de la biotecnología como un instrumento de poder militar en el futuro, con la posibilidad de desarrollar armas biológicas de precisión o incluso “humanos aumentados”.

El desarrollo de la inteligencia artificial y la biotecnología ofrece oportunidades para un mundo más saludable y sostenible, pero también implica riesgos de bioseguridad. La biología sintética tiene aplicaciones médicas beneficiosas, pero su uso dual permite la creación de armas biológicas o herramientas de manipulación cognitiva.

A nivel internacional, se han establecido directrices para regular la biología sintética, promoviendo medidas de bioseguridad y educación ética. Sin embargo, la creciente accesibilidad a herramientas avanzadas facilita su mal uso. Además, el acceso a información genética plantea preocupaciones de seguridad. Ante estos desafíos, es fundamental reforzar la gobernanza a nivel nacional e internacional, tanto del ámbito público como del privado, fomentar la cooperación científica y promover la ética en la investigación para prevenir el uso indebido de la biotecnología y la inteligencia artificial. No pudiéndose olvidar la necesidad de apoyar la investigación y el desarrollo industrial para fortalecer la autonomía estratégica. No pudiéndose dejar de citar la necesidad de fomentar una cultura de responsabilidad mediante el cumplimiento de códigos de conducta.

Palabras clave: Biotecnología, Biohacking, Bioseguridad, Biocustodia.

SUMMARY

Since the early days of biotechnology, there has been constant concern about its misuse for military purposes. This concern has grown with the potential terrorist use of manipulated agents, facilitated by the development of biohacking, synthetic biology under the protection of knowledge democratization, and the simplification and cost reduction of omics sciences. Additionally, there is the potential use of biotechnology as a military power tool in the future, with the possibility of developing precision biological weapons or even "enhanced humans."

The development of artificial intelligence and biotechnology offers opportunities for a healthier and more sustainable world, but it also poses biosafety risks. Synthetic biology has beneficial medical applications, but its dual-use nature allows for the creation of biological weapons or cognitive manipulation tools.

At the international level, guidelines have been established to regulate synthetic biology, promoting biosafety measures and ethical

education. However, increasing accessibility to advanced tools facilitates their misuse. Furthermore, access to genetic information raises security concerns.

In the face of these challenges, it is essential to strengthen governance at both national and international levels, involving both the public and private sectors. Scientific cooperation must be fostered, and ethical research practices must be promoted to prevent the misuse of biotechnology and artificial intelligence. Additionally, the need to support research and industrial development to strengthen strategic autonomy cannot be overlooked. Likewise, fostering a culture of responsibility through adherence to codes of conduct remains a fundamental necessity.

Keywords: Biotechnology, Biohacking, Biosafety, Biocustody.

¿DE DÓNDE VENIMOS?

Siempre es difícil iniciar una disertación referida a riesgos y amenazas cuando gran parte de las personas solo ven los beneficios, ya que el título constituye una declaración de intenciones sobre la que se trata de plasmar una idea. En este caso parecería razonable obviar el impacto positivo que la biotecnología está teniendo en nuestra realidad cotidiana, porque no podemos olvidar que todo progreso lleva asociado unos riesgos y amenazas en función del uso y abuso que se haga de él, ya se trate de elementos de carácter probabilístico y accidental, o en el peor de los casos, de una consecuencia negativa fruto de una intencionalidad.

Muchos son los beneficios que la biotecnología ha provocado en nuestro devenir histórico, solo habría que recordar el salto que supuso el descubrimiento empírico de la fermentación para corroborar este aserto, permitiendo así a nuestros ancestros disfrutar de productos alimenticios más nutritivos, entre otras características reseñables.

Si en la antigüedad el descubrimiento de los procesos que estaban detrás de ese conocimiento permitió mejorar los rendimientos agrícolas y ganaderos, ahora gracias a la aplicación de tecnologías emergentes como las ciencias ómicas, la inteligencia artificial generativa, la microelectrónica, la nanotecnología, el internet de las cosas o incluso la computación cuántica en ciernes, permitirá multiplicar las aplicaciones de la biotecnología en diferentes campos, desde la medicina hasta las

energías renovables, pasando sin ninguna duda por la industria alimentaria, la agricultura y la ganadería en un salto tecnológico y económico sin parangón. De hecho, el impacto que la biotecnología está teniendo en nuestras vidas puede resumirse en que el mercado global asociado a la biotecnología alcanzará los 727,1 10⁹ \$ en 2025 (BBVA, 2023), (UFV, 2023), (Centre for the Fourth Industrial Revolution - Frontiers Media, 2023).

La importancia de la biotecnología en nuestras vidas es tal que el gran público es conocedor de los diferentes tipos de biotecnologías que están en desarrollo, desde la relacionada con cuestiones éticas (biotecnología violeta) hasta la marrón relacionada con las aplicaciones veterinarias, pasando por la dorada, la gris y así otras 6 asociadas a diferentes ámbitos (Figura 1), destacando entre todas ellas, quizá la más inédita, la conocida como «biotecnología oscura», la cual consiste en la aplicación de la biotecnología en actividades ilegales como el bioterrorismo y la guerra biológica (Centola, 2022), (Pande & Anakha, 2024).



FIGURA 1. Tipos de biotecnología (modificado de Centola, 2022).

Anthony Blinken, Secretario de Estado de EE.UU. hizo en 2022 una declaración relativa a los riesgos biológicos asociados a las enfer-

medades de origen natural, pero también a la posibilidad de accidentes de laboratorio y al uso indebido intencionado de las ciencias de la vida y la biotecnología, destacando que el uso de agentes biológicos y toxinas. violando la comúnmente conocida como Convención de Armas Biológicas y Toxínicas. «sería repugnante para la conciencia de la humanidad» (United States - Department of State, 2022).

Esa repugnancia declarada parece que no es impedimento para que haya actores estatales que puedan estar desarrollando programas de investigación de uso dual que, bajo la apariencia de programas lícitos en realidad realizan programas biológicos encubiertos que podrían ser utilizados tanto en asesinatos selectivos o en operaciones de fuerzas especiales a pequeña escala. Por otro lado, no se puede olvidar que también hay un interés por parte de actores no estatales, aunque en este sentido es importante resaltar que se observa una disminución en el interés relativo a programas biológicos por parte de Al Qaeda y la pérdida del califato por parte del ISIS. No pudiendo dejar de citar el interés potencial por empleo criminal y terrorista por parte de movimientos religiosos apocalípticos o milenaristas, o incluso movimientos ecologistas que ven en las armas de destrucción masiva en general, y en los agentes biológicos en particular, su oportunidad para alcanzar sus objetivos (Charlet, 2018), (Parachini & Gunaratna, 2022), (U.S. Department of Defense, 2023). (Crossbow Analytics, 2024).

Ese interés terrorista o criminal por los agentes biológicos, no pasa de interés ya que resulta muy complicado alcanzar la capacidad operacional de diseminación, es decir, la capacidad de diseminar de manera eficiente el agente biológico sobre el objetivo, ya que para alcanzarla primero hay que tener interés por este tipo de agentes; en segundo lugar, hay que tener la formación técnica y científica para poder desarrollar el programa, incluso a muy pequeña escala. En tercer lugar, deben de poder diseminarla con un medio de dispersión adecuado siempre que tengan la oportunidad para hacerlo. Pero si todo esto es importante, lo verdaderamente relevante es que estén dispuestos a asumir riesgos en función de tipo y clase de agente biológico que se pretenda emplear en la acción criminal y/o terrorista.

Este marco conceptual, necesario para alcanzar la capacidad operacional de diseminación, parece que se está magnificando gracias a la aplicación de la ciencia, la tecnología y la ingeniería para facilitar y acelerar el diseño, la fabricación y la modificación de material genético

en organismos vivos a merced del desarrollo de la biología sintética (Garro, 2016), (National Research Council, 2004), (Metz, 2024).

La aplicación de la biología sintética en conjunción con la genética, la bioinformática, entre otras técnicas permite la introducción o eliminación de genes, o la combinación de estructuras genéticas modulares. Para complicar más la situación, la simplificación de técnicas y la democratización del conocimiento ha abierto la posibilidad de desarrollar el biohacking hasta límites insospechados. De hecho, a través de internet hay empresas que ofrecen la posibilidad de fabricar secuencias determinadas que pueden ser ensambladas mediante técnicas de síntesis y edición con impulsores genéticos.

Para destacar la importancia que tiene esto solo hay que pensar en los experimentos de ganancia de función por los riesgos que conlleva (Duprex, Fouchier, Imperiales, & *et al.*, 2015). De ahí la importancia de ser conscientes como profesionales veterinarios de los peligros potenciales derivados de la aplicación de estas técnicas y prepararnos para tratar de reducir las consecuencias potenciales de la diseminación intencionada, pero también accidental o natural de un agente biológico.

El Comité Internacional de la Cruz Roja, en su informe Biotecnología, Armas y Humanidad destacan los riesgos y amenazas a los que nos enfrentamos por (Comité Internacional de la Cruz Roja, 2009):

- La propagación deliberada de ciertas enfermedades con ánimo de sembrar el terror, causar daño o provocar muertes.
- El posible desarrollo de agentes biológicos que se utilizarían contra poblaciones específicas.
- La alteración de los agentes de enfermedades existentes para hacerlas más nocivas.
- La creación de ciertos virus a partir de materiales sintéticos, mediante recetas disponibles en Internet y secuenciadores de genes que pueden obtenerse por correo (virus polio).
- El desarrollo de nuevos agentes biológicos para utilizarlos de manera simultánea con la vacuna correspondiente en las propias tropas o en la propia población.
- La existencia de nuevos métodos para la propagación secreta, en algunos casos durante años, de agentes biológicos que se producen

naturalmente, a fin de alterar, en las poblaciones destinatarias, procesos fisiológicos tales como la conciencia, el comportamiento o la fertilidad.

Conforme se inició el desarrollo la aplicación científica de la biotecnología se levantaron voces que planteaban los dilemas éticos y morales asociados a su desarrollo descontrolado (Lederberg, 1968), (Lederberg, DNA splicing Will fear rob us of its benefits?, 1975). Así en agosto de 1968, Lederberg escribía en el diario Washington Post (Lederberg, 1968b):

«...El pensamiento más escalofriante es que la investigación en Guerra Biológica apenas ha comenzado a aprovechar el potencial que ofrece la genética química para la construcción sistemática de nuevos agentes de enfermedades. El anuncio de la replicación artificial del ADN de un virus en diciembre pasado fue seguido por algunas conversaciones bastante prematuras sobre los problemas morales de replicar y alterar el ADN humano. Tenemos una preocupación mucho más inmediata por los problemas morales de la ingeniería de virus con fines militares...»

En esos mismos años, la Organización Mundial de la Salud, consciente de la amenaza potencial que suponía la revolución biotecnológica aplicada a la guerra biológica planteaba (World Health Organization, 1970):

«...Las posibilidades de manipular las cepas de microorganismos que circulan actualmente con fines bélicos, mediante la producción de tipos modificados antigénicamente o resistentes a los antibióticos (tularemia, peste, carbunco, influenza) que pasarían por alto los procedimientos profilácticos o terapéuticos disponibles...»

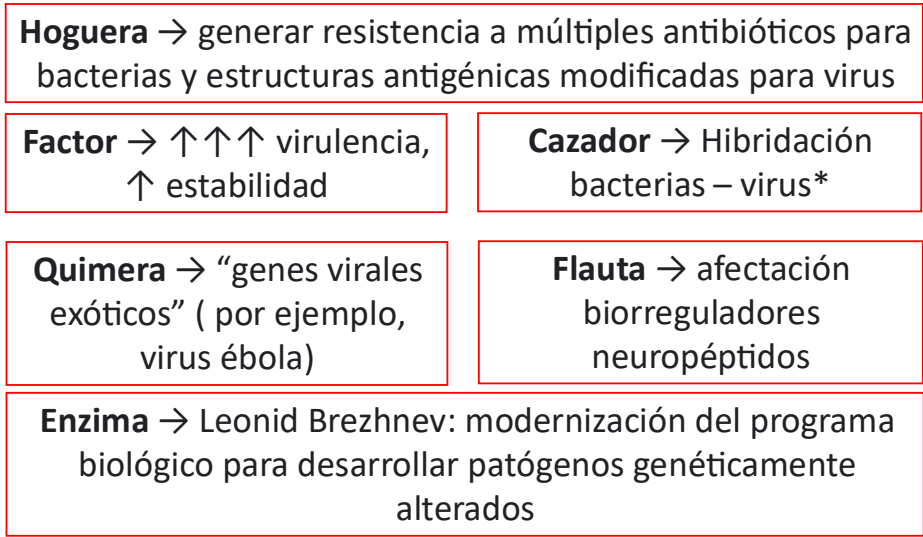
El ascenso al poder de *Leonid Breznev* conllevó el desarrollo de la 2ª generación del programa biológico soviético basado en la biotecnología (Figura 2). Para ello, creó un entramado «empresarial» denominado «Biopreparat» para dar respuesta a las necesidades militares de su programa, calculándose que llegaron a trabajar en el periodo comprendido entre 1972 y 1992 entre 30 y 60 mil personas en las 18 instalaciones secretas repartidas por la Unión Soviética con el objetivo de

(Alibek & Handelman, 1998), (Ainscought, 2002), (Wellerstein, 2012), (Ryan, 2016):

- Producir «mejores» y diferentes microorganismos (↑virulencia, ↑infectividad)”.
- Cambiar propiedades de superficie de virus y bacterias al objeto de impedir su detección/reconocimiento.
- Incrementar las resistencias antibióticas / Disminuir la eficacia de las vacunas.
- Incrementar la resistencia ambiental de los microorganismos.



Biopreparat 1972 - 1992



*(tto. antib. mata bact. y libera virus)

FIGURA 2. Subprogramas de desarrollo de la 2ª Generación del programa biológico soviético.

En 2005, Ji-wei y Xue-sen publicaron en *Military Review* un artículo donde exponían que la biotecnología aún no se había convertido en un instrumento de poder militar en función del conocimiento existente, pero que auguraban que la biotecnología tendría en un futuro próximo una enorme ventaja militar. De hecho, permitiría «atacar obje-

tivos con precisión y producir daños ultramicro, no letales y reversibles». Planteando la ventaja, frente a otro tipo de armas que podrían cambiar métodos de «aniquilación física» o «destrucción a distancia» a merced de una ¡disuasión efectiva! haciendo un llamamiento a la necesidad de potenciar su desarrollo en la dirección correcta y garantizar que nunca se utilice de forma abusiva o indebida por la posibilidad que obtener armas dirigidas y de precisión («armas étnicas») o armas de efectos controlados. Sin olvidar la posibilidad de aplicar el conocimiento para conseguir «humanos aumentados» (Ji-wei & Xue-sen, 2005).

¿HACIA DÓNDE VAMOS?

La aplicación de la Inteligencia artificial y las ciencias de la vida plantea un horizonte donde los beneficios se enfrentan a riesgos y amenazas inciertas. En este sentido, la revolución biotecnológica nos permitirá disfrutar de un mundo más sostenible, productivo y saludable gracias la aplicación conjunta de la Inteligencia Artificial, las herramientas de biodiseño y los grandes modelos de lenguaje o LLM (*Large Language Models*) podrán contribuir lamentablemente a incrementar los riesgos y amenazas, lo cual sin ninguna duda tendrá implicaciones claras en la bioseguridad, pero también en la biocustodia (Carter, Wheeler, Chwalek, Isaac & Yassif, 2023).

Ese conocimiento, como se ha planteado anteriormente, está siendo aplicado para mejorar nuestro modo de vida, abriendo puertas entre otros campos del conocimiento a la medicina de precisión y a la medicina mejorativa. Pero como se ha expuesto anteriormente, esos avances positivos sin duda alguna pueden tener consecuencias negativas si son utilizados por parte de actores estatales o no estatales en programas de uso dual. A modo de ejemplo si se conoce cuál es el gen que expresa una proteína y conocemos la ruta metabólica por la que realiza su acción se abriría la puerta, en un escenario hipotético, a modular el comportamiento en un contexto de guerra cognitiva, hecho que ya fue planteado por Lederberg, anteriormente reseñado, en 1968 cuando hacía mención a los «hipnovirus», posibilidad que se ve magnificada con el desarrollo de la biología sintética.

En 2010 el *International Risk Governance Council* estableció unas directrices para la gobernanza adecuada del riesgo de la biología sintética en las que hacía hincapié en (International Risk Governance Council, 2010):

- El desarrollo de la biología sintética plantea mayores interrogantes en relación con los riesgos y amenazas asociados a un uso ilícito. Esto es debido fundamentalmente a un desconocimiento de los riesgos que pueden provocar los organismos sintéticos en los ecosistemas. De ahí la importancia del establecimiento de legislaciones sólidas que establezcan salvaguardas al objeto de controlar un uso no controlado de Organismos Genéticamente Modificados en el medio natural que tenga, por un lado, consecuencias en una pérdida de biodiversidad, y por el otro, contribuya al desarrollo de monopolios. Sin olvidar la necesidad de fomentar controles de bioseguridad y biocustodia en las instalaciones donde se trabaje con este tipo de agentes (Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica, 2000).
- La democratización del conocimiento, favorecido sin ninguna duda gracias a internet, unido a una simplificación de técnicas, ha abierto la posibilidad a que individuos sin una sólida formación ética y moral puedan hacer uso de ese conocimiento y técnicas sin control en su beneficio, sin tener en cuenta las consecuencias potenciales de sus experiencias. De ahí la importancia de fomentar e integrar en los currículos académicos aspectos relacionados con la ética y moral que todo investigador debiera de poseer.
- Asociado a lo anterior, esa carencia de conciencia conlleva que individuos con una formación científico-técnica adecuada pueda participar en programas de uso dual liderados por parte de actores no estatales. De ahí la importancia de:
 - La preparación de los sistemas sanitarios y de salud pública para hacer frente a un incidente provocado por la liberación accidental o intencionada de un producto obtenido por biología sintética.
 - Preparar a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad para hacer frente a este tipo de delitos.
 - Establecer el marco legislativo nacional que permita la persecución de este tipo de actividades delictivas.

¿QUÉ NOS ENCONTRAMOS POR EL CAMINO?

La explotación de la información generada gracias a los avances de biotecnología y biología sintética no está exenta de amenazas. Esto es probablemente lo que provocó que el presidente Macron se negara a

hacerse una prueba de PCR para diagnóstico de COVID en febrero de 2022, previamente a su reunión con el presidente Putin con el objetivo de evitar que los rusos se hicieran con una muestra de ADN del presidente francés (REUTERS, 2022). Pero no podemos olvidar que no solo Rusia parece estar interesada en recopilar este tipo de información. En este sentido, los americanos también muestran interés en tener en su poder muestras de ADN de líderes internacionales (Hessel, Goodman, & Kotler, 2012).

Esa preocupación por el acceso a información genética, en función de la capacidad creciente de gestionar esa ingente capacidad de análisis, ha sido manifestada por parte de autoridades militares norteamericanas como una potencial brecha a la seguridad, avisando al personal militar de los riesgos asociados a la moda de realizarse test genéticos con el fin de conocer sus ancestros, máxime cuando esa información es gestionada por empresas chinas (Harkins, 2019), (McLaughlin & Dorfman, 2020), (Needham & Baldwin, 2021).

En relación con estas declaraciones, las autoridades chinas y norteamericanas se han implicado en una «guerra de información» ya que las primeras, han declarado que hay países interesados en conseguir información genética de la población china aprovechando los avances en secuenciación genética e inteligencia artificial para «fabricar» armas étnicas (Vela, 2023). En contraposición a estas declaraciones indirectas donde los chinos realizan acusaciones vagas, los norteamericanos han considerado necesario limitar el acceso a empresas biotecnológicas e incluso a datos genéticos de norteamericanos (Graham, 2023), (Galford, 2024).

Desde otra aproximación, puede suceder que alguien, ya sea una persona física o jurídica, se aproveche de la buena fe o de la desesperación de personas que sufren graves enfermedades a merced del uso de técnicas experimentales mediante el uso de impulsores genéticos sin tener en cuenta aspectos éticos y deontológicos. A este respecto no se puede olvidar que «querer» no es «poder», esto es, que no es suficiente disponer de los recursos económicos para optar a este tipo de tratamientos, sino que es necesario estar dispuesto a someterse al tratamiento. Y, por otro lado, que haya técnicos/científicos con el Know-how para poder aplicar esos «tratamientos» carentes de ética y a los cuales la deontología profesional no les afecta con la ilusión, o el interés, de querer avanzar en el conocimiento sin tener en cuenta consecuencias imprevisibles del uso de técnicas no corroboradas científicamente.

Llevando al extremo el planteamiento anterior, podría darse la hipotética situación que un actor estatal utilizara impulsores genéticos con el fin de modificar la genética de poblaciones enteras en un intento de eugenesia activa, aprovechando el uso de impulsores genéticos, bajo la cobertura de un programa de «terapia génica». O, por otro lado, pero teniendo en cuenta los ciclos vitales derivados de la reproducción sexual utilizar un impulsor genético que impusiera ventajosamente a toda, o a la mayoría de su descendencia, transmitiendo un rasgo genético particular. Esto que es aplicable a bacterias o insectos en función de sus ciclos vitales, en realidad no deja de ser aplicable teóricamente a plantas y animales (African Centre for Biodiversity - ETC Group - Red del Tercer Mundo, 2018).

Esas estrategias de edición genética tienen diferentes aproximaciones conceptuales, ya sea mediante el uso de impulsores meióticos, los cuales provocan una sobrerepresentación de un gen que interfiera en la meiosis; la subdominancia de diseño, por la cual la descendencia homocigótica es más apta que la heterocigótica para un determinado carácter; el triturador-X que provoca que disminuya la proporción de cromosomas X durante la meiosis con lo que se incrementará la proporción de macho frente a las hembras; sin olvidar el uso potencial del CRIPR-Cas9 como ejemplo más conocido de impulsor genético que está siendo ampliamente estudiado para acabar con la lacra de las enfermedades genéticas.

La utilización de los impulsores genéticos tiene sin ninguna duda beneficios para la humanidad y para el medioambiente, en este sentido la agricultura y ganadería, así como la conservación de especies y la lucha contra enfermedades transmitidas por vectores se verá sin ninguna duda favorecida. Pero no podemos olvidar que esos beneficios, también conllevan riesgos y amenazas para la seguridad derivada de la falta de gobernanza existente para controlar estos desarrollos que bien pueden ser utilizados con fines espurios.

- La agricultura se verá favorecida sin ninguna duda por el desarrollo y aplicación de impulsores genéticos al disponer de medios para luchar contra las plagas y reduciendo el uso de herbicidas, así como haciendo más resistentes a las plantas frente a la sequía e incrementando por tanto su producción; favoreciendo por otro lado, el incremento de la polinización de las abejas. Pero no puede dejar de citarse que esos beneficios indiscutibles pueden contribuir a la inseguri-

dad alimentaria a nivel global al establecerse monopolios que controlen el mercado internacional de semillas e impidan el acceso, bien por costes, bien por intereses políticos, lo cual tendrá sin ninguna duda un efecto en la seguridad.

- El efecto más beneficioso para la ganadería será sin duda el incremento de las producciones, así como disminuir o anular aquellos factores que contribuyan a la disminución de estas, desde disminuir los sensores asociados al dolor, como disminuir las características de agresividad y estrés que contribuyen a una disminución de los rendimientos. Sin olvidar una mayor resistencia a las enfermedades, sean del origen que sean, principalmente las infecciosas y parasitarias.
- El uso de impulsores genéticos para el control de especies invasoras es muy prometedor, reduciendo el impacto que tienen estas en la emergencia o reemergencia de enfermedades, pero no puede dejar de citarse que resulta prioritario conocer los ciclos biológicos y los factores favorecedores de su desarrollo ya que puede suceder que el uso de impulsores genéticos para atajar estas invasiones conlleve cambios ecológicos en la población endémica y por tanto se transforme en una amenaza para la biodiversidad.
- Por otro lado, ese conocimiento y aplicación de impulsores genéticos puede ser utilizado con fines espurios bajo la cobertura de programas de uso dual para atacar intereses comerciales, o contribuir a un medio de ataque.

¿PUEDE HABER ATAJO?

Los desafíos éticos que planteaba el desarrollo de la ingeniería genética en 1975 generaron que un grupo de científicos encabezados por *Paul Berg*, preocupados por las posibles consecuencias que podría tener su desarrollo, se reunieran en Asilomar para debatir los principios éticos para la limitación de propagación de ADN recombinante sin control. Para ello sentaron las bases de la bioseguridad a merced del desarrollo de la contención física, el establecimiento de una buena praxis entre el personal técnico e investigador, así como la contención biológica (Berg, Barltimore, Brenner, Roblin III & Singer, 1975).

La contención biológica se basaba en la prohibición de la clonación de ADN recombinante de organismos patógenos, genes de toxinas

y experimentos a gran escala, así como el uso de huéspedes bacterianos exigentes incapaces de sobrevivir en ambientes naturales y de vectores no transmisibles (plásmidos, bacteriófagos, u otros virus) que solo crecen en huéspedes específicos (Berg, Baltimore, Brenner, Doblin III & Singer, 1975).

Esta contención biológica tiene una relación directa con la idea general de este trabajo, ya que algunos podrían considerar que tiene una relación con el desarrollo de programas biológicos, encubiertos o no, que incrementan el riesgo y la amenaza asociados a investigaciones de doble uso donde se cruzan los límites éticos y morales. Sin olvidar la necesidad del establecimiento de un potente sistema de biocustodia para hacer frente al posible empleo malintencionado, pero también accidental de los agentes biológicos con los que se esté trabajando o almacenando en una instalación de laboratorio.

En relación con lo anterior, la discusión de la realización de experimentos de ganancia de función llega a su última expresión cuando estos trabajos se realizan sin control administrativo, incluso en instalaciones ilegales, con lo que el riesgo puede llegar a convertirse en una amenaza para la seguridad (Wenstrup Investigates Illegal Chinese Lab Operating on U.S. Soil, 2023), (Rodríguez, 2023).

La comunidad científica, pero también la administración, observan con preocupación el desarrollo de herramientas de IA en relación con el incremento de los riesgos, pero también las amenazas, estos podrían verse incrementadas gracias al uso de herramientas de inteligencia artificial. Esta posibilidad ha sido puesta en valor en un Informe sobre el uso seguro y ético del diseño de proteínas con Inteligencia Artificial, ya que a juicio del autor el diseño de proteínas mediante IA puede utilizarse para desarrollar agentes biológicos. Pero esto no nos debe hacer olvidar que el beneficio potencial de diseño supera los riesgos actuales. De ahí la importancia de la autorregulación de la comunidad biotecnológica, incluyendo la de evaluación de software, para establecer salvaguardas que reduzcan el riesgo. Para lo cual resulta necesario mejorar los métodos de screening de síntesis de ADN (Callaway, 2024).

Asociado a esta aproximación conceptual, el avance de las tecnologías y aplicaciones de IA, en especial, el desarrollo de *chatbots*, genera dudas en relación con la posibilidad de que contribuyan a la proliferación Bio en función de que presentan una evolución tan rápida que

supera la capacidad de supervisión regulatoria nacional e internacional, es decir, incrementen la amenaza de desarrollar agentes biológicos, en función de (Mouton, Lucas & Guest, 2024):

- Su accesibilidad a actores no estatales que aprovechen la «democratización del conocimiento» que estas herramientas permiten.
- Su accesibilidad económica en función del desarrollo de herramientas cada vez más baratas y sencillas de aplicar.

¿ALGUIEN PUEDE APROVECHAR ALGÚN ATAJO?

La polémica generada en 2011 relativa a la conveniencia o no de publicar trabajos científicos lícitos ante la posibilidad de que pudieran ser utilizados por alguien con intenciones espurias, mostró al gran público los riesgos y amenazas que podrían conllevar los experimentos de ganancia de función (Serbeto, 2011), (REUTERS, 2011), (Nature, 2012).

Finalmente primaron los intereses científicos frente a las trabas administrativas en aras de la libertad de la difusión de la ciencia, pero destacando la necesidad de fomentar la conciencia ética del investigador y la necesidad de establecer un marco regulatorio eficaz en relación con la investigación de uso dual (Kaiser, 2019).

Para tratar de dar respuesta al interrogante relativo a si prima la seguridad sobre la difusión de la ciencia, en 2004 el *National Research Council* publicó un informe al respecto. En él se planteaba que no se debían cambiar los criterios de divulgación relativos a datos genómicos de los patógenos, ya que se consideraba beneficioso para el progreso de la ciencia y la lucha contra las enfermedades su difusión. Sin embargo, destacaban que debía de continuarse con el análisis relativo al acceso público rápido y sin restricciones a este tipo de datos sensibles para evitar usos ilícitos de esa información, resultando fundamental fomentar el desarrollo de una conciencia ética en el personal investigador, así como la colaboración internacional en un marco de gobernanza global (National Research Council, 2004).

Desde otra aproximación, es fundamental resaltar que en la actualidad es posible, saltándose todas las regulaciones establecidas en la mayoría de los países, así como los códigos deontológicos, manipular las líneas germinales en aras de resolver problemas médicos. Esto fue lo que hizo el investigador chino He Jiankui, al haber creado los primeros

bebés modificados genéticamente para hacerlos resistentes a la infección por VIH mediante la herramienta de edición CRISPR (Marchione, 2018), (Zarzalejos, 2018), (Baylis, Darnovsky, Hasson & Krahn, 2020).

Lo que para unos fue una oportunidad de evitar enfermedades genéticas, para otros fue considerado una inmoralidad, además de una temeridad, ya que no se conoce en profundidad hasta donde se realizó la manipulación. Las autoridades chinas le acusaron de haber violado deliberadamente las normas médicas al aplicar la tecnología de edición de genes a la medicina reproductiva humana, por lo que fue condenado a 3 años de cárcel (Priego, 2022).

Las derivadas éticas de este experimento son escalofrantes, ya que se desconoce el destino de las niñas chinas nacidas de ese experimento, incluso se ha planteado la creación de un centro especial que protegiera a los primeros bebés editados genéticamente del mundo, lo cual sin duda plantea dilemas morales y éticos de difícil resolución para la dignidad del ser humano, máxime ahora cuando Jiankui ha cumplido su condena y ha declarado su interés, ya fuera de China, en seguir investigando sobre enfermedades raras en adultos y niños de origen genético (Montoliu, 2021), (Espinosa Wang, 2022), (Domínguez, 2023), (Ungar, 2023).

Anteriormente se ha planteado como la ingeniería genética y la biología sintética tendrá un impacto en la seguridad y defensa en un futuro más o menos inmediato. De hecho, de acuerdo con lo declarado en 2015 por el presidente de la Academia China de Ciencias Médicas Militares *«la biotecnología se convertirá en el nuevo “mando estratégico” de la defensa nacional, desde los biomateriales hasta las armas de “control cerebral”»* (Cique Moya, 2023).

En relación con el párrafo anterior, el Partido Comunista Chino parece estar interesado en las aplicaciones ofensivas de la ciencia y la tecnología dentro de las políticas de fusión civil-militar que están desarrollando, fundamentalmente en el desarrollo de la neurotecnología y la neurociencia con investigaciones a efectos de mejorar la *interface* hombre-máquina, con el objetivo de mejorar el rendimiento del soldado. Para ello trabajan en la integración de la biotecnología con la bioinformática y la biología sintética. Lo cual, sin ninguna duda, aparte de las dificultades técnicas que plantea, conlleva dilemas éticos de difícil resolución, máxime cuando en el peor de los escenarios esos avances pudieran ser aplicados a gran escala. De ahí la importancia de que Europa

haga un esfuerzo en investigación para contrarrestar esa potencial hegemonía china, investigue en contramedidas y sea capaz de alcanzar la autonomía estratégica para estar preparada frente a los riesgos y amenazas que nos acechan (González Casares, 2024).

Los avances científicos y científicos chinos para llegar a convertirse en líder mundial en el campo de la biotecnología generan inquietud en los Estados Unidos, y no solo en el campo de la biotecnología, sino también en el estudio de las toxinas, ya sean bacterianas, vegetales o animales, ya que son agentes biológicos potenciales para uso militar, pero también terrorista, para ser utilizadas como herramientas de sabotaje económico o alteración de la industria agroganadera, destacando la necesidad, como se ha planteado en varias ocasiones, la necesidad de desarrollar contramedidas efectivas, tanto como físicas (Zhang, Kuča, & Dohnal, 2014), (Gertz, 2024).

Profundizando en lo anterior, China podría estar comprometida en programas de doble uso, incluyendo el desarrollo de neurotoxinas de origen marino para propósitos militares, existiendo dudas acerca del cumplimiento de la vulgarmente conocida como Convención de Armas Biológicas Toxínicas (CABT), la cual fue ratificada por China en 1985. De hecho, el Departamento de Estado de los EE.UU. señala que China no incluyó información sobre la investigación militar en toxinas marinas en sus informes regulares a otras naciones involucradas en la CABT, existiendo una preocupación, a juicio de algunos analistas, por parte de los servicios de inteligencia EE.UU. relativos a si la investigación civil china sobre toxinas marinas, la cual podría estar siendo utilizada por el Ejército de Liberación del Pueblo para desarrollar armas (PLA). A este respecto, y en relación con lo anteriormente reseñado sobre guerra cognitiva, los EE.UU. han establecido sanciones contra la Academia de Ciencias Médicas Militares del PLA, la principal organización militar china para el trabajo de defensa biológica, por su trabajo en "armas de control cerebral", obviando los trabajos en toxinas marinas (Fitzgerald, 2024).

¿ESTAMOS AL FINAL DEL CAMINO?

El Departamento de Estado norteamericano publicó en 2023 una serie de recomendaciones relativas a los riesgos y amenazas asociados al desarrollo de la Inteligencia Artificial en relación con otras ciencias, fundamentalmente la biotecnología y la biología sintética, entre las cuales destacan (International Security Advisory Board, 2023):

- La Inteligencia Artificial (generativa) puede permitir el desarrollo de armas químicas y biológicas.
- Se destaca la dificultad en el abordaje/gestión de los resultados generados por la convergencia de la biotecnología con la Inteligencia Artificial ya que estos pueden ser obtenidos gracias a la iniciativa privada.
- Resulta prioritario fomentar y fortalecer tanto la bioseguridad como la biocustodia de las instalaciones y agentes que resulten de la investigación controlada en este ámbito ya que constituyen un riesgo y una amenaza para la seguridad nacional. De ahí la necesidad de:
 - Fomentar el uso responsable de la investigación y la necesidad de establecer una conciencia de mitigación de riesgos sin menoscabar el desarrollo científico.
 - Necesidad de concienciar a todos los actores implicados de los riesgos y amenazas para la seguridad nacional relacionados con el desarrollo de la tecnología.

A MODO DE CONCLUSIÓN

- El desarrollo de la biotecnología y de la biología sintética presenta grandes beneficios, pero también riesgos.
- Relacionado con lo anterior, resulta prioritario apoyar la investigación y el desarrollo industrial al objeto de disminuir la dependencia exterior a efectos de ganar autonomía estratégica.
- A nivel estado es necesario fortalecer la gobernanza fomentando la colaboración entre todos los actores implicados. Para lo cual resulta prioritario establecer sistemas de control nacionales e internacionales para la gestión y manejo de genes y las secuencias.
- A nivel individuo es necesario fomentar una cultura de responsabilidad mediante el cumplimiento de códigos de conducta.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] African Centre for Biodiversity - ETC Group - Red del Tercer Mundo. (2018). *Impulsores genéticos sintéticos: la ingeniería*

genética enloqueció. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de [synbiogovernance.org/](https://www.synbiogovernance.org/):

https://www.synbiogovernance.org/wp-content/uploads/2018/06/ETC_GeneDrivesSpanish_2F-reduced.pdf

- [2] Ainscought, M. (2002). *Next generation Bioweapons: The technology of Genetic Engineering Applied to Biowarfare and Bioterrorism*. U.S Air Force Counterproliferation Center. U.S. Air Force Counterproliferation Center. Ainscought, Michael J. Next generation Bioweapons: The technology of Genetic Engineering Applied to Biowarfare and Bioterrorism. U.S Air Force Counterproliferation Center Future Warfare Series. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Ainscought, Michael J. Next generation Bioweapons: The technology of Genetic Engineering Applied to Biowarfare and Bioterrorism. <https://irp.fas.org/threat/cbw/nextgen.pdf>
- [3] Alibek, K. & Handelman, S. (1998). *Biohazard*. Random House.
- [4] Baylis, F., Darnovsky, M., Hasson, K. & Krahn, T. (2020). Human Germ Line and Heritable Genome Editing: The Global Policy Landscape. *CRISPR J.*, 3(5), 365-377. doi:10.1089/crispr.2020.0082.
- [5] BBVA. (2023). *Nanorobots en medicina: pequeñas máquinas, grandes avances*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de BBVA: <https://www.bbva.ch/blog/innovacion/tecnologia/nanorobots-en-medicina-pequenas-maquinas-grandes-avances.html>
- [6] Berg, P., Baltimore, D., Brenner, S., Doolittle, R. & Singer, M. (6 de junio de 1975). Asilomar Conference on recombinant DNA molecules. *Science*, 188(4192), 991-994. doi:10.1126/science.1056638.
- [7] Berg, P., Baltimore, D., Brenner, S., Doolittle, R. O. & Singer, M. F. (junio de 1975). Summary Statement of the Asilomar Conference on Recombinant DNAMolecules. *roc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72(6), 1981-1984.
- [8] Callaway, E. (2024). Could AI-designed proteins be weaponized? Scientists lay out safety guidelines. *Nature*, 627, 478. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00699-0>

- [9] Carter, S. R., Wheeler, N. E., Chwalek, S., Isaac, C. R., & Yassif, J. (2023). *The Convergence of Artificial Intelligence and the Life Sciences*. Nuclear Threat Initiative: Bio. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://www.nti.org/analysis/articles/the-convergence-of-artificial-intelligence-and-the-life-sciences/>
- [10] Centola, C. (1 de noviembre de 2022). *Los colores de la biotecnología*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Centro de Investigaciones Endocrinológicas y sociedad: Espacio de Divulgación Científica a la Sociedad: <https://cedie.conicet.gov.ar/los-colores-de-la-biotecnologia/>
- [11] Centre for the Fourth Industrial Revolution - Frontiers Media. (2023). *Top 10 Emerging Technologies of 2023*. World Economic Forum. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de https://www3.weforum.org/docs/WEF_Top_10_Emerging_Technologies_of_2023.pdf
- [12] Charlet, K. (2018). The New Killer Pathogens: Countering the Coming Bioweapons Threat. *Foreign Affairs*, 97(3), 60-65. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://carnegieendowment.org/posts/2018/04/the-new-killer-pathogens-countering-the-coming-bioweapons-threat?lang=en>
- [13] Cique Moya, A. (2023). Impacto de la revolución Bio en la Protección de la Fuerza. En M. d. Defensa, *Cique Moya Alberto. Impacto de la revolución Bio en la PLa Protección de la Fuerza ante las nuevas amenazas tecnológicas* (págs. 65-85). Ministerio de Defensa.
- [14] Comité Internacional de la Cruz Roja. (2009). *Biotecnología, Armas y Humanidad*. Ginebra: Comité Internacional de la Cruz Roja. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de https://www.icrc.org/sites/default/files/external/doc/es/assets/files/other/icrc_003_0833.pdf
- [15] Crossbow Analytics. (2024). *Concerned? — the Biological Weapons Threat, the Biological Weapons Convention, and the Future*. Crossbow Analytics LLC. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://img1.wsimg.com/blobby/go/456f669a-6010-4b53-9161-8fd67eba05c1/Reality%20of%20BW%20Threats-fa32aba.pdf>

- [16] Domínguez, N. (11 de enero de 2023). El creador de los primeros bebés modificados genéticamente vuelve a la ciencia tras salir de la cárcel: “Hice las cosas demasiado rápido”. *El País*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://elpais.com/ciencia/2023-01-11/el-creador-de-los-primeros-bebes-modificados-geneticamente-vuelve-a-la-ciencia-tras-salir-de-la-carcel-hice-las-cosas-demasiado-rapido.html>
- [17] Duprex, W., Fouchier, R., Imperiales, M. & *et al.* (2015). Gain-of-function experiments: time for a real debate. *Nat Rev Microbiol*, 13, 58–64. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3405>
- [18] Espinosa Wang, F. (7 de marzo de 2022). *Científicos chinos piden centro especial que proteja a primeros bebés editados genéticamente del mundo*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Deutsche Welle: <https://www.dw.com/es/cient%C3%ADficos-chinos-piden-centro-especial-que-proteja-a-primeros-beb%C3%A9s-editados-gen%C3%A9ticamente-del-mundo/a-61045387>
- [19] Fitzgerald, S. (24 de abril de 2024). *Report: Chinese Military Researching Marine Toxins for Bioweapons*. . Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Newsmax: <https://www.newsmax.com/newsfront/chinese-military-marine-toxins/2024/04/24/id/1162204/>
- [20] Galford, C. (29 de enero de 2024). *New federal bill would limit certain foreign biotechnology companies from accessing U.S. genetic data*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Homeland Preparedness News: <https://homelandprepnews.com/stories/81661-new-federal-bill-would-limit-certain-foreign-biotechnology-companies-from-accessing-u-s-genetic-data/>
- [21] Garro, G. (2016). Biología sintética. *Investiga TEC*, 3-4.
- [22] Gertz, B. (23 de abril de 2024). Chinese military’s work on marine toxin raising new fears of biological warfare weapons. *The Washington Times*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Gertz Bill. Chinese military’s work on marine toxin raising new fears of biological warfare weapons. *The Washington Times*. <https://www.washingtontimes.com/news/2024/apr/23/chinese-militarys-work-on-marine-toxins-raising-ne/>

- [23] González Casares, N. (25 de abril de 2024). *Enhancing the strategic framework of pharmaceutical industries to bolster European autonomy*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de The Eruopean files:
<https://www.europeanfiles.eu/health/enhancing-the-strategic-framework-of-pharmaceutical-industries-to-bolster-european-autonomy>
- [24] Graham, E. (13 de diciembre de 2023). *Senate bill would limit federal contracts with foreign-linked biotech firms*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Nextgov:
<https://www.nextgov.com/acquisition/2023/12/senate-bill-would-limit-federal-contracts-foreign-linked-biotech-firms/392729/>
- [25] Harkins, G. (03 de julio de 2019). *Mail-In Ancestry DNA Kits May Help Enemy to Target You, Navy's Top Officer Says*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Miliitary.com:
<https://www.military.com/daily-news/2019/07/03/mail-ancestry-dna-kits-may-help-enemy-target-you-navys-top-officer-says.html>
- [26] Hessel, A., Goodman, M. & Kotler, S. (01 de noviembre de 2012). *Hacking the President's DNA*. *The Atlantic*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de
<https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2012/11/hacking-the-presidents-dna/309147/>
- [27] International Risk Governance Council. (2010). *Guidelines for the Appropriate Risk Governance of Synthetic Biology*. International Risk Governance Council. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de
https://irgc.org/wp-content/uploads/2018/09/irgc_SB_final_07jan_web.pdf
- [28] International Security Advisory Board. (2023). *Report on the impact of Artificial Intelligence and Associated Technologies on Arms Control, Nonproliferation, and Verification*. United States Department of State. United States Department of State. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de International Security Advisory Board. Report on the impact of Artificial Intelligence and Associated Technologies on Arms Control,
<https://www.state.gov/wp-content/upload>

- [29] Ji-wei, G. & Xue-sen, Y. (2005). Ultramicro, Nonlethal, and Reversible. Looking Ahead to Military Biotechnology. *Military Review*, 75-79.
- [30] Kaiser, J. (8 de febrero de 2019). EXCLUSIVE: Controversial experiments that could make bird flu more risky poised to resume. *Science*. doi:10.1126/science.aaw9566.
- [31] Lederberg, J. (6 de enero de 1968). Replication of DNA Molecules Shouldn't Be a Moral Issue. *Washington Post*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Lederberg, Joshua Replication of DNA Molecules Shouldn't Be a Moral Issue <https://digirepo.nlm.nih.gov/ext/document/101584906X1133/PDF/101584906X1133.pdf>
- [32] Lederberg, J. (17 de agosto de 1968). Swift Biological Advance Can Be Bent to Genocide. *Washington Post*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://digirepo.nlm.nih.gov/ext/document/101584906X1164/PDF/101584906X1164.pdf>
- [33] Lederberg, J. (1975). DNA splicing Will fear rob us of its benefits? *The Prism*, 3(10), 33-37. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://www.nlm.nih.gov/hmd/lederberg/pdf/bbabbmk.pdf>
- [34] Marchione, M. (26 de noviembre de 2018). *Chinese researcher claims first gene-edited babies*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Associated Press: <https://apnews.com/article/ap-top-news-international-news-ca-state-wire-genetic-frontiers-health-4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d>
- [35] McLaughlin, J. & Dorfman, Z. (13 de julio de 2020). *Exclusive: Pentagon warns military members DNA kits pose 'personal and operational risks'*. Obtenido de Yahoo news: <https://www.yahoo.com/news/pentagon-warns-military-members-dna-kits-pose-personal-and-operatio>
- [36] Metz, C. (12 de marzo de 2024). Una nueva preocupación ante el desarrollo de la IA: armas biológicas. *The New York Times (edición online)*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://www.nytimes.com/es/2024/03/12/espanol/inteligencia-artificial-carta-armas-biologicas.html>

- [37] Montoliu, L. (1 de diciembre de 2021). ¿Qué ha sido de las tres niñas chinas cuyo genoma fue editado ilegalmente? *The Conversation*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://theconversation.com/que-ha-sido-de-las-tres-ninas-chinas-cuyo-genoma-fue-editado-ilegalmente-172923>
- [38] Mouton, C., Lucas, C., & Guest, E. (2024). *The Operational Risks of AI in Large-Scale Biological Attacks*. RAND Corporation. Christopher A. Mouton, Caleb Lucas, Ella Guest. The Operational Risks of AI in Large-Scale Biological Attacks ResulRAND Corporation Jan 25, 2024. doi: <https://doi.org/10.7249/RRA2977-2>
https://www.rand.org/pubs/research_r
- [39] National Research Council. (2004). *Seeking Security: Pathogens, Open Access, and Genome Databases*. Washington, DC: The National Academies Press. doi: <https://doi.org/10.17226/11087>
- [40] National Research Council. (2004). *Seeking Security: Pathogens, Open Access, and Genome Databases*. Washington, DC: The National Academies Press. doi: <https://doi.org/10.17226/11087>
- [41] Nature. (23 de febrero de 2012). Flu papers warrant full publication. *Nature*, 482, 439.
- [42] Needham, K., & Baldwin, C. (07 de julio de 2021). *China's gene giant harvests data from millions of women*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Reuters: <https://www.reuters.com/investigates/special-report/health-china-bgi-dna/>
- [43] Pande, A. & Anakha, J. (26 de febrero de 2024). Dark Biotechnology - An emerging solution to CBRN emergencies. *The Defence Horizon Journal*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://tdhj.org/blog/post/dark-biotechnology-cbrn-emergencies/>
- [44] Parachini, J. & Gunaratna, R. (2022). *Implications of the Pandemic for Terrorist Interest in Biological Weapons: Islamic State and al-Qaeda Pandemic Case Studies*. Santa Monica, CA: RAND Corporation. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de https://www.rand.org/pubs/research_reports/RRA612-1.html

- [45] Priego, L. (5 de abril de 2022). *El creador de los bebés CRISPR, He Jiankui, sale liberado de una prisión china*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Business Insider:
<https://www.businessinsider.es/creador-bebes-crispr-he-jiankui-sale-prision-1039755>
- [46] REUTERS. (20 de diciembre de 2011). EEUU trata de censurar la publicación de nuevos datos sobre gripe aviar. *El Mundo*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de
<https://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/12/20/biociencia/1324411153.html>
- [47] REUTERS. (02 de febrero de 2022). Macron no aceptó la prueba de PCR en Rusia para que Putin «no tuviera su ADN». *Diario ABC*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de
https://www.abc.es/internacional/abci-razones-putin-mantuvo-distancia-macron-durante-encuentro-202202102128_noticia.html
- [48] Rodriguez, O. (10 de agosto de 2023). *An illicit, Chinese-owned lab fueled conspiracy theories. But officials say it posed no danger*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de AP:
<https://apnews.com/article/chinese-lab-biological-weapons-fears-california-5ca5824b09ad5b8c2c65b639743e8507>
- [49] Ryan, J. (2016). *Future Directions for Biosecurity. Biosecurity and Bioterrorism*. 2016:345–63. doi: 10.1016/B978-0-12-802029-6.00014-1.
- [50] Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (2000). Protocolo de. *Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica: texto y anexos*. Montreal. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de
https://www.miteco.gob.es/content/dam/miteco/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/cartagena_protocol_es_tcm30-190230.pdf
- [51] Serbeto, E. (26 de noviembre de 2011). Impiden publicar el hallazgo de un virus letal por temor a los bioterroristas. *ABC*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de
https://www.abc.es/sociedad/abcp-impiden-publicar-hallazgo-virus-201111260000_noticia.html

- [52] U.S. Department of Defense. (2023). Recuperado el 01 de mayo de 2024, de https://media.defense.gov/2023/Aug/17/2003282337/-1/-1/1/2023_BIODEFENSE_POSTURE_REVIEW.PDF
- [53] UFV. (21 de julio de 2023). *¿Cuál es el futuro de la biotecnología?* Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Universidad Francisco de Vitoria: <https://www.ufv.es/cual-es-el-futuro-de-la-biotecnologia-preguntas-frecuentes/#:~:text=Se%20espera%20que%20el%20mercado,alimentaria%20y%20la%20energ%C3%ADa%20renovable>
- [54] Ungar, L. (28 de febrero de 2023). Complicado retorno para quien modificó bebés genéticamente. *Los Angeles Times*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://www.latimes.com/espanol/internacional/articulo/2023-02-28/complicado-retorno-para-quien-modifico-bebes-geneticamente>
- [55] United States - Department of State. (6 de abril de 2022). *50th Anniversary of the Biological and Toxin Weapons Convention*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Office of the Spokesperson: <https://www.State.gov/50th-anniversary-of-the-biological-and-toxin-weapons-convention/>
- [56] Vela, V. (31 de octubre de 2023). China's top spy agency warns of 'gene weapons' able to target specific ethnicity or race. *South China Morning Post*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de <https://www.scmp.com/news/china/science/article/3239723/china-s-top-spy-agency-warns-gene-weapons-able-target-specific-ethnicity-or-race>
- [57] Wellerstein, A. (23 de julio de 2012). *Mysteries of the Soviet Biological Weapons Program*. Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Restricted Data: A Nuclear History Blog: Wellerstein Alex. <http://blog.nuclearsecrecy.com/2012/07/23/mysteries-of-the-soviet-biological-weapons-program/>

- [58] *Wenstrup Investigates Illegal Chinese Lab Operating on U.S. Soil.* (23 de agosto de 2023). Recuperado el 02 de mayo de 2024, de U,S Committee On Oversight and Accountability:
<https://oversight.house.gov/release/wenstrup-investigates-illegal-chinese-lab-operating-on-u-s-soil/>
- [59] World Health Organization. (1970). *Health aspects of Chemical and Biological Weapons*. Geneva: World Health Organization.
- [60] Zarzalejos, A. (26 de noviembre de 2018). *Este científico chino asegura haber creado los primeros bebés modificados genéticamente, pero la comunidad científica no está muy contenta.* Recuperado el 01 de mayo de 2024, de Business Insider:
<https://www.businessinsider.es/primeros-bebes-modificados-geneticamente-335529>
- [61] Zhang, X., Kuča, K. & Dohnal, V. (2014). Military potential of biological toxins. *J. Appl Biomed*, 12, 63-77. doi:10.1016/j.jab.2014.02.005.

MODELOS ANIMALES EN MEDICINA TRASLACIONAL DEL CÁNCER

EXCMO. SR. DR. D. JUAN CARLOS ILLERA DEL PORTAL¹

Departamento de Fisiología. Facultad de Veterinaria. UCM

Académico de Número de la RACVE

13 de mayo de 2024

RESUMEN

Los modelos animales son una herramienta excelente para estudiar la patogénesis de las enfermedades humanas y explorar los principios de la prevención y el tratamiento de enfermedades, por lo que aportan constantemente nuevas ideas para la investigación del cáncer. Sin embargo, existen algunas diferencias en la fisiología, la herencia y la inmunidad entre los modelos animales y los seres humanos. Por lo tanto, es una necesidad urgente para el desarrollo biomédico actual desarrollar modelos animales que puedan reflejar mejor las características bio- lógicas humanas y sustituir a los seres humanos para llevar a cabo la investigación preclínica. Debido a la fuerte heterogeneidad del cáncer, el tejido tumoral construido mediante el modelo de xenoinjerto derivado de línea celular (CDX) y el cultivo in vitro tradicional es diferente del de los seres humanos, lo que no puede reflejar con exactitud el

¹ Coautores: Crespo, B.; Silván, G.; Illera, M.J.; Cáceres, S. (Departamento de Fisiología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid)

proceso biológico del tejido tumoral humano y reduce la eficacia de la investigación del cáncer. El uso del modelo de xenoinjerto derivado del paciente (PDX) puede simular mejor el proceso de crecimiento tumoral en los pacientes, y la tasa constante de respuesta al fármaco es alta. Sobre esta base, con el fin de simular aún más el estado fisiológico o patológico de los seres humanos, surgió el modelo animal humanizado. En los últimos años, con el desarrollo y la mejora continuos de la tecnología de edición genética, es posible crear una gran variedad de modelos animales de cáncer, lo que ha promovido enormemente la investigación relacionada con el cáncer. Los investigadores están trabajando en un modelo que sea más similar al genoma humano. En el futuro, podremos combinar varios métodos de construcción con la ayuda de la tecnología de edición genética para construir un modelo que sea más adecuado para la investigación del cáncer.

Palabras clave: modelo animal, cáncer, modelo de xenotrasplante derivado de paciente, modelo PDX, microambiente tumoral.

SUMMARY

Animal models are an excellent tool for studying the pathogenesis of human diseases and exploring the principles of disease prevention and treatment, thus constantly bringing new ideas to cancer research. However, there are some differences in physiology, inheritance and immunity between animal models and humans. Therefore, it is an urgent need for current biomedical development to develop animal models that can better reflect human biological characteristics and replace humans to conduct preclinical research. Due to the strong heterogeneity of cancer, the tumor tissue constructed by cell line-derived xenograft (CDX) model and traditional in vitro culture is different from that of human beings, which cannot accurately reflect the biological process of human tumor tissue and reduces the efficiency of cancer research. The use of patient-derived xenograft (PDX) model can better simulate the process of tumor growth in patients, and the constant drug response rate is high. On this basis, in order to further simulate the physiological or pathological state of humans, the humanized animal model emerged. In recent years, with the continuous development and improvement of gene-editing technology, it is possible to create a wide variety of animal models of cancer, which can be used as a basis to further simulate the physiological or pathological state of humans. Researchers are working on a model that is more similar to the human genome. In the future, we will be able to combine various construction methods with the help of gene editing technology to build a model that is more suitable for cancer research.

Keywords: animal model, cancer, patient-derived xenotransplantation model, PDX model, tumor microenvironment.

INTRODUCCIÓN

Con el control eficaz de las enfermedades infecciosas graves y la prolongación de la esperanza de vida humana, el cáncer se ha convertido en una de las principales enfermedades que ponen en grave peligro la salud humana. Según estimaciones de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la primera o segunda causa de muerte entre las personas menores de 70 años en 91 de estos países (Bray *et al.*, 2018). Bajo la influencia combinada del envejecimiento de la población y el crecimiento demográfico, se espera que el número de nuevos casos de cáncer cada año aumente de 18,1 millones en 2018 a 29,4 millones en 2040 (Wild, CP, 2019). Debido al diagnóstico tardío de la mayoría de los cánceres y a las medidas de prevención inadecuadas, el cáncer se está convirtiendo en una pesada carga para los residentes en países de renta per cápita baja y media. El desarrollo y la investigación de nuevos métodos de diagnóstico y herramientas de tratamiento innovadoras son esenciales para reducir la incidencia mundial del cáncer. El animal de experimentación es un puente importante entre el experimento celular y el experimento clínico. En determinadas condiciones, la aparición y el desarrollo de enfermedades animales son similares a los de los seres humanos, y los animales tienen una anatomía, una fisiología y una herencia similares a las de los seres humanos.

Por ello, a menudo se utilizan modelos animales para estudiar enfermedades humanas. En la investigación del cáncer, el uso de modelos animales puede ayudarnos a comprender las bases genéticas del cáncer y el papel de genes específicos y mutaciones genéticas en la aparición y el desarrollo del cáncer, lo que también facilita el desarrollo y el ensayo de fármacos antineoplásicos (Schachtschneider *et al.*, 2017). Con el desarrollo continuo de la medicina de precisión y la medicina personalizada, los investigadores buscan modelos tumorales estandarizados y personalizados que sean más similares a los tumores humanos (Xu *et al.*, 2019). Existen muchos tipos de animales y métodos de construcción utilizados para construir modelos animales de cáncer, y el progreso de cada modelo animal en la investigación de tumores tiene sus propias características, que se describirán a continuación.

Los ratones presentan varias características anatómicas, celulares y moleculares similares a las de los humanos, con propiedades y funciones críticas en el cáncer. Además, la proporción de genes de ra-

tón con un ortólogo humano es del 80%, lo que proporciona un excelente modelo de investigación sobre los mecanismos básicos del desarrollo del cáncer, así como las respuestas al tratamiento (Waterston *et al.*, 2002). Aunque los modelos de ratones transgénicos convencionales siguen siendo una herramienta valiosa para examinar los mecanismos moleculares de la carcinogénesis (Tratar *et al.*, 2018), una limitación ha sido el bajo grado de heterogeneidad que se observan en los tumores de ratón en comparación con los humanos. Se han logrado varios avances en los modelos de ratón para el cáncer, y los nuevos modelos son capaces de reproducir cánceres humanos con mutaciones controladas espacial y/o temporalmente. Además, estos modelos abordan mejor la heterogeneidad tumoral y la variabilidad entre pacientes en el entorno clínico (Walrath *et al.*, 2010).

Tradicionalmente, se han utilizado ratones inmunocompetentes e inmunodeficientes con tumores singénicos y xenoinjertados, trasplantados por vía subcutánea u ortotópica. Sin embargo, a principios de la década de 1980, surgieron nuevos tipos de modelos de ratón con mutaciones diseñadas en su genoma que revolucionaron la investigación del cáncer. En 1974, R. Jaenisch y B. Mintz realizaron un experimento en el que se microinyectaron oncogenes virales del virus de los simios (SV40) en el blastocoele de embriones de ratón (Tratar *et al.*, 2018). Aunque los ratones resultantes no desarrollaron tumores, pudieron detectar el ADN viral integrado en el genoma de células de muchos tejidos diferentes. Estos ratones se consideran los primeros ratones transgénicos (Smith and Muller, 2013). Más tarde, en la década de 1980, se produjeron los primeros modelos de cáncer de ratón transgénico, que fueron modificados genéticamente para expresar oncogenes dominantes. Con estos llamados “oncomice”, se podrían investigar las predisposiciones necesarias para el desarrollo del cáncer, así como nuevos objetivos para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. Posteriormente, se realizaron modificaciones más definitivas en el genoma con ratones knockout y knock-in y, desde entonces, varios trabajos de investigación han utilizado el término ratones transgénicos como un grupo distinto de ratones knockout y knock-in (Hanahan *et al.*, 2007). Debido a la confusión relacionada con la nomenclatura, en 2007, la Federación de Asociaciones Europeas de Ciencia de Animales de Laboratorio publicó directrices para la producción y nomenclatura de roedores transgénicos. En estas directrices, se establece que, animales transgénicos se denominan aquellos con mutaciones espontáneas inducidas químicamente y aquellos con eventos de recombinación de ADN aleatorios o dirigidos a genes (FELASA Working Group, 2007). El National Institu-

te of Health (NIH NCI) se refiere al término animales transgénicos para los modelos en los que se ha incorporado ADN del genoma del ratón, o del genoma de otra especie, a cada célula del genoma del modelo de ratón (NCI, 2018). Estos ratones ahora se denominan principalmente ratones transgénicos, pero también se les conoce como modelos de ratón genéticamente modificados de línea germinal (GEMM). Además, la base de datos informática del genoma del ratón, el principal recurso de base de datos para el ratón de laboratorio, enumera alelos mutantes para cada gen en varias categorías, incluidos "modelos transgénicos". Aquí se refiere el término "transgénico" como un término general para todo tipo de alteraciones del genoma en las células germinales o somáticas y/o en modelos de ratón in vitro e in vivo (Smith *et al.*, 2018).

PRODUCCIÓN DE RATONES TRANSGÉNICOS

Los ratones transgénicos pueden producirse de varias formas introduciendo ADN en el genoma del ratón (Figura 1).

1. Por infección retroviral de embriones de ratón en diferentes etapas de desarrollo. Este método no se utiliza habitualmente para la producción de ratones transgénicos, en parte debido al silenciamiento del transgén de origen viral tras la metilación de novo del ADN después de la inserción del vector retroviral. Otra limitación es también el tamaño relativamente pequeño del injerto que puede transportar el vector, así como la integración aleatoria, que puede influir en la expresión de los genes vecinos, dando como resultado fenotipos que no están relacionados con el transgén (Doyle *et al.*, 2012).
2. Mediante microinyección de construcciones de ADN o recientemente mediante microinyección de reactivos basados en endonucleasa (p. ej., mezcla de Cas9, ARNsg y ADNss) directamente en el pronúcleo de ovocitos de ratón fecundados. Primero, en el caso de inyectar construcciones de ADN, el transgén se integra aleatoriamente en un pequeño porcentaje de ovocitos inyectados como una o más copias en tándem en el genoma del ratón y, en general, todas las células de dicha descendencia poseen el transgén (Costantini *et al.*, 1981). El método para producir progenie transgénica es relativamente rápido. En segundo lugar, el transgén puede insertarse en un locus que está sujeto a silenciamiento génico. En tercer lugar, si la construcción de ADN se inserta como múltiples copias en tándem, puede producir una sobreexpresión extrema que conduzca a efectos fenotípicos no fisiológicos, pero lo más frecuente es que dichas integraciones transgénicas en tándem sean silenciadas en las generaciones posteriores (Chicas and Macino, 2001).

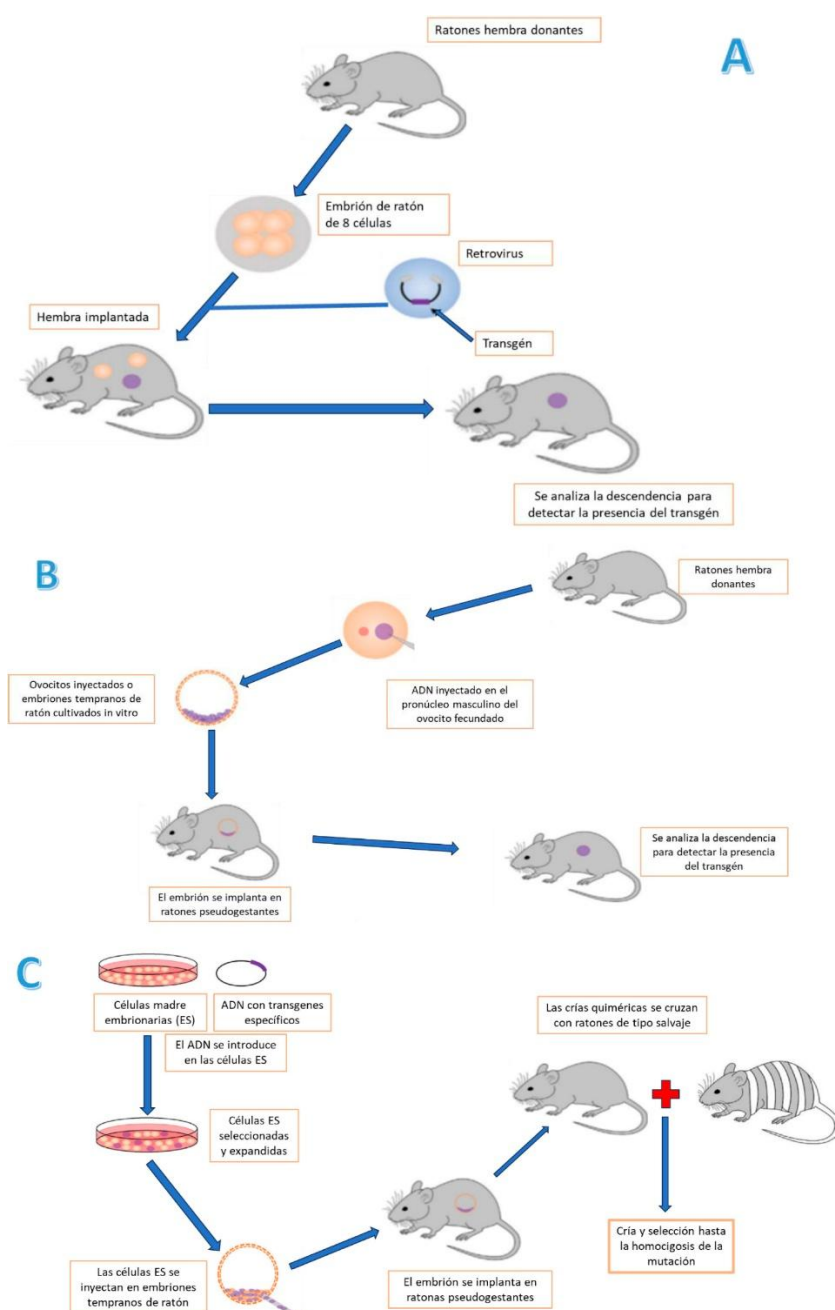


FIGURA 1. Las diferentes estrategias para crear ratones transgénicos incluyen (A) el enfoque retroviral, que no se utiliza de forma rutinaria; (B) el enfoque transgénico estándar, en el que el ADN se inserta en el genoma de forma inespecífica; y (C) el enfoque transgénico dirigido a genes, que es un enfoque que se utiliza de forma rutinaria para crear ratones transgénicos knockout convencionales, normalmente con una mutación constitutiva de pérdida de función (Tratar *et al.*, 2018).

3. El tercer enfoque se denomina “enfoque transgénico dirigido a genes”. Incluye la manipulación dirigida de células madre embrionarias (ES) de ratón en loci seleccionados mediante la introducción, principalmente, de mutaciones de pérdida de función. Luego se microinyectan células ES genéticamente modificadas en los blastocistos del ratón y se transfieren a ratonas receptoras pseudogestantes. Las células ES y los blastocistos de la donante derivan de líneas de ratón con diferentes colores de pelaje y, por lo tanto, la incorporación exitosa de células ES específicas en el embrión en desarrollo, procedentes del blastocisto de la donante, da como resultado una descendencia quimérica que exhibe un color de pelaje variado. Las crías quiméricas se aparean además con ratones de tipo salvaje para evaluar la transmisión del transgén en la línea germinal. Si los ratones quiméricos que muestran un color de pelaje variado (lo que significa que son quimeras somáticas) también son quimeras de la línea germinal, entonces el cruce con ratones de tipo salvaje dará como resultado un cierto porcentaje de progenie heterocigota portadora del transgén. Finalmente, el cruce de dichos heterocigotos produce ratones mutantes homocigotos con una frecuencia esperada del 25%, a menos que la mutación sea perjudicial para la supervivencia y el desarrollo del embrión (Zacchigna *et al.*, 2007).

TIPOS DE RATONES TRANSGÉNICOS

La producción de ratones transgénicos descrita anteriormente requiere mucho tiempo ya que puede llevar varios años establecer una mutación en las células madre embrionarias y desarrollar y validar un nuevo modelo de ratón transgénico. No obstante, los ratones transgénicos tradicionales se utilizan ampliamente en la investigación preclínica en oncología y en otros campos de investigación. Uno de los principales inconvenientes del uso de ratones transgénicos en la investigación preclínica es el largo tiempo necesario para generar nuevas estirpes transgénicas. Por ejemplo, la producción de ratones transgénicos mediante enfoque transgénico dirigido a genes (Figura 1C) requiere una selección muy eficiente de células ES quiméricas de línea germinal, al menos dos generaciones de cruces para obtener homocigotos, expansión de colonias de ratones homocigotos dirigidos a genes, y sólo entonces se podrán caracterizar los fenotipos oncológicos. Si la mutación es dominante (es decir, los heterocigotos expresan el fenotipo oncológico), el procedimiento es una generación más corta, pero sigue siendo largo. En todos los métodos descritos en la Figura 1, el proceso de generación y

caracterización de ratones transgénicos lleva varios años y, además de requerir mucho tiempo y trabajo, también requiere un apoyo financiero considerable. A todo lo anterior hay que sumar que, una de las deficiencias de los modelos de ratones transgénicos tradicionales (Figuras 1A, B), es que una fracción sustancial de los ratones puede mostrar heterogeneidad en sus fenotipos, incluida la expresión diferencial de tejidos o tipos celulares, o la generación de fenotipos adicionales que no están relacionados con el transgén. Esta variabilidad en los fenotipos se traduce en un mayor número de ratones que se requieren para generar el modelo de ratón transgénico que sea estable. Sin embargo, este fenómeno no está en consonancia con los principios 3R, especialmente los principios "reducir" y "refinar" (Workman *et al.*, 2010). Por todo ello, han surgido nuevas formas de generar modelos de ratón transgénico, que se discutirán más adelante, no sólo con métodos alternativos de modificación del ADN, sino también con el uso de modelos de ratones transgénicos no germinales (nGEMM) que no modifican el ADN de las células de la línea germinal, sino sólo el de algunas células somáticas. Además, los modelos clásicos de ratón transgénico pueden mejorarse mediante técnicas de transgénesis inducible o condicional. A grandes rasgos, los ratones transgénicos pueden dividirse en dos grupos teniendo en cuenta la pérdida o ganancia de función (Workman *et al.*, 2010).

Pérdida de función

Los ratones transgénicos, en los que el gen se agota o silencia para pérdida de función, se denominan ratones knockout. Estos ratones proporcionan valiosas pistas sobre la función biológica de un gen normal. En la investigación traslacional del cáncer, esto representa una poderosa herramienta para evaluar la validez potencial de las terapias dirigidas. Además, los estudios con ratones knockout son importantes para dilucidar la relación causa-efecto en el desarrollo del cáncer. Estos estudios con ratones knockout pueden aplicarse a la evaluación de muchas clases de genes, incluidos oncogenes, genes supresores de tumores y genes metabólicos ("de mantenimiento"). Los modelos de pérdida de función también pueden incluir modelos de ratones transgénicos dominantes-negativos, portadores de mutaciones del gen de tipo salvaje, ya sea por sobreexpresión u otros tipos de modificaciones de la estructura del gen. Por ejemplo, los ratones transgénicos dominantes se han utilizado para investigar la función de la cadherina-E y su papel causal en la transición de adenoma a carcinoma. Con frecuencia se utilizan dos tipos de modelos de ratón knockout: constitutivos (expresión del gen diana permanen-

temente inactivada en todas las células del organismo) y condicionales (inactivación inducible de la expresión génica), que pueden afectar a un tejido diana específico (tejido o tipo celular específico) o pueden producirse de forma controlada en el tiempo (temporal) (Kersten *et al.*, 2017).

Ratón knockout constitutivo

Un ratón knockout constitutivo generado por un procedimiento descrito en la Figura 1C, suele denominarse modelo knockout convencional o de cuerpo entero. Define un modelo de ratón en el que el gen diana está permanentemente inactivado en todo el animal, en cada célula del organismo (Jiang XC, 2013). Estos modelos de ratón pueden utilizarse para evaluar los cambios en el fenotipo de un ratón, como la anatomía, fisiología, comportamiento y otras características observables. En la investigación del cáncer, los modelos de ratón knockout han sido muy valiosos para la identificación y validación de nuevos genes del cáncer. Por ejemplo, los modelos knockout constitutivos se utilizaron para identificar el papel del recién descubierto gen sushi domain containing 6 [Susd6, sinónimo humano; drug-activated gene overexpressed (DRAGO)] como nuevo gen sensible a p53 inducido tras el tratamiento con fármacos que interfieren con el ADN. Los resultados de ese estudio mostraron que la delección de ambos alelos Drago en ratones p53^{-/-} o p53^{+/-} provocaba una aceleración estadísticamente significativa de los tumores y una esperanza de vida más corta que en los ratones p53^{-/-} o p53^{+/-} que portaban alelos Drago de tipo salvaje. No obstante, el uso de knockouts constitutivos en la investigación del cáncer es limitado porque no imitan el desarrollo esporádico de un tumor que crece a partir de una única célula normal (evolución clonal de los tumores). Además, los knockouts simples suelen conducir a una pérdida de la función proteica (y últimamente en genes de ARN no codificante), mientras que en el cáncer, un subconjunto de mutaciones causantes de cáncer también da lugar a una ganancia de función. Además, uno de los principales inconvenientes de los knockouts constitutivos es que la pérdida de función en la línea germinal, suele provocar letalidad embrionaria o esterilidad adulta, lo que dificulta la determinación concluyente de genes supresores de tumores (Eisener-Dorman *et al.*, 2009).

Knockout condicional

Debido a las limitaciones del modelo de knockout constitutivo, surgió el desarrollo de modelos knockout condicionales. El modelo knockout condicional puede imitar más eficazmente la carcinogénesis

espontánea porque en los humanos, los tumores evolucionan en un entorno de tipo salvaje y, por tanto, el momento de la pérdida del gen puede ser un factor crítico en el desarrollo de la enfermedad. Los principales actores de esta tecnología son las enzimas bacterianas Cre y las enzimas FLP de levadura, que actúan como recombinasas sitio-específicas para catalizar la recombinación entre sitios específicos de 34 pb loxP y FRT respectivamente. Cuando se expresan las proteínas Cre o FLP se induce la recombinación homóloga entre los sitios loxP o FRT. Estos sitios flanquean el gen de interés y están orientados en la misma dirección, lo que provoca la delección del gen de interés tras la recombinación de los flancos de la secuencia genética (Branda and Dymecki, 2004).

Para el control espacial, los ratones portadores de la recombinasa Cre o FLP bajo el control de un promotor inducible o específico de tejido se cruzan con ratones portadores del gen de interés, flanqueado por sitios loxP o FRT (desarrollados mediante el procedimiento de la Figura 1C), el gen diana de la progenie puede inactivarse condicionalmente bien en un tejido o tipo celular específico, o bien en momentos específicos del desarrollo. Los modelos de knockout también pueden producirse mediante vectores virales inducibles, administrados local o tópicamente por inyección para infectar las células, y transportar las enzimas Cre o FLP a los tejidos o células diana. Este método crea un knockout regional de células dentro del área aplicada (Jackson *et al.*, 2001).

Como cualquier estrategia, la producción de knockout condicional. Los modelos también tienen inconvenientes y limitaciones: el procedimiento utilizado. Desarrollar estos modelos es largo y requiere transgénicos adicionales. Modelos transgénicos Cre o FLP, con posibilidad de mosaico. expresión de transgenes impulsados por Cre o FLP, ya que muchas líneas Cre son propenso a la expresión ectópica tanto temporal como espacial, genética efectos de fondo, o incluso eventual silenciamiento de la expresión de transgenes impulsados por Cre o FLP en ratones en generaciones posteriores (Smith *et al.*, 2011).

Ganancia de función

Los estudios de ganancia de función se utilizan a menudo para estudiar oncogenes en modelos de ratón. Se pueden utilizar modelos de sobreexpresión de oncogén para estudiar cómo el oncogén impulsa la carcinogénesis in vivo (Tratar *et al.*, 2018).

Modelo de inserción aleatoria constitutiva

El modelo de ratón de inserción aleatoria convencional puede producirse mediante transfección basada en vectores virales de embriones tempranos de ratón, o mediante inyección pronuclear del transgén directamente en ovocitos fertilizados (Figuras 1A, B). Posteriormente, el transgén se incorpora aleatoriamente al genoma. Aunque el procedimiento es muy directo y relativamente simple, la incorporación aleatoria al genoma es el principal inconveniente de este modelo, porque puede dar como resultado un nivel de expresión de la actividad transgénica o una distribución espacio temporal indeseable, o incluso efectos nocivos, limitando así la utilidad del modelo. Estos modelos se han utilizado ampliamente para estudiar cómo oncogenes como K-ras impulsan la tumorigénesis *in vivo* (To *et al.*, 2008).

Modelo de locus permisivo knock-in

Para estudiar la ganancia de función y superar las limitaciones del modelo constitutivo de inserción aleatoria, se han desarrollado varios modelos nuevos, insertando un gen de interés en una región específica del genoma. Utilizando la recombinación homóloga, se puede obtener un modelo de ganancia de función más predecible y estable. El sitio más comúnmente utilizado es el locus Rosa26, porque no contiene ningún gen esencial y proporciona una expresión estable y predecible del transgén en varios tipos de células (Casola S, 2010). Los ratones transgénicos *npm1* pueden servir como un buen ejemplo de un modelo de ratón que utiliza el locus Rosa26 y la expresión regulada por Cre. La mutación *Npm1*, que es la alteración genética más frecuente en la leucemia mieloide aguda (LMA), se puede caracterizar en este modelo permisivo knock-in. Con este modelo, se ha demostrado que las mutaciones de *Npm1* afectan el desarrollo megacariocítico e imitan algunas características de la LMA humana con mutación en *NPM1*, lo que sirve como un buen modelo para futuras investigaciones de la LMA (Sportoletti *et al.*, 2013).

Modelo de knock-in condicional

Se pueden generar modelos knock-in condicionales utilizando promotores específicos de tejido o insertando una secuencia de terminación traduccional y transcripcional (STOP) flanqueada por sitios loxP o FRT entre la secuencia promotora y el gen de interés. Cuando la secuencia STOP está presente, se bloquea la transcripción del gen de interés. Sin embargo, cuando la recombinasa Cre o FLP se expresa y está

presente, se elimina el casete STOP, lo que permite la expresión del gen. Por tanto, la expresión génica está mediada por la escisión del casete STOP y la expresión de la recombinasa. Por lo tanto, la expresión génica está mediada espacial, temporal e induciblemente por sistemas Cre o FLP. Ocasionalmente, también dependiendo del sitio del genoma knock-in, los casetes STOP pueden tener fugas, como se observó en los modelos iniciales K-ras G12D de carcinoma de pulmón, en los que se produjo la muerte debido a insuficiencia respiratoria antes de la progresión del tumor. Posteriormente se desarrollaron casetes STOP mejorados con menos fugas. Se demostró que las versiones posteriores del modelo de ratón knock-in condicional de LSL-K-ras G12D son buenos modelos para estudiar el inicio y la etapa temprana del adenocarcinoma pulmonar, lo que permite controlar el momento, la ubicación y el número de tumores. Además, también se utilizaron modelos de ratón knock-in condicionales para investigar el papel de la función Brca1 RING en la supresión tumoral y la respuesta terapéutica, donde se determinó que Brca1 RING no afectó la resistencia a la terapia (Drost *et al.*, 2011).

Modelos de Reporter Knock-In

Para observar la expresión del gen objetivo a nivel transcripcional o traduccional, se pueden utilizar modelos de ratón reporter knock-in. Los genes que codifican proteínas fluorescentes se han utilizado ampliamente como indicadores en la investigación biomédica y se han empleado con frecuencia para analizar la actividad transgénica. En los modelos reporter, los transgenes se utilizan para la visualización de eventos proteómicos, metabólicos, celulares o genéticos *in vivo*. La técnica más comúnmente utilizada para la visualización, es la obtención de imágenes ópticas fluorescentes y bioluminiscentes, debido a su mayor sensibilidad, su relativo bajo coste y sus características que consumen menos tiempo y son más fáciles de usar, en comparación, por ejemplo, con métodos histológicos, genéticos o bioquímicos. Además, dichos modelos también están en línea con los principios de las 3R en la investigación con animales, incorporando al menos dos de estos principios; reducción (menos animales utilizados) y refinamiento (métodos menos dañinos). Se encuentran disponibles varias líneas de ratones transgénicos que expresan genes reporter. Los reporter más comunes son la proteína fluorescente verde (GFP) y la proteína fluorescente roja (RFP) para la fluorescencia y la luciferasa de luciérnaga para la bioluminiscencia. Esta última también se puede utilizar para la visualización del crecimiento tumoral *in vivo*. Para estudiar la proliferación de células tumorales *in vivo*, se cruzaron ratones que expresaban luciferasa de

luciérnaga bajo el control del promotor del gen E2F1 humano, que está activo durante la proliferación (Sattarzadeh *et al.*, 2015).

Recientemente, en la investigación del cáncer, la detección y la obtención de imágenes de la respuesta inmune se han convertido en una de las formas fundamentales de seguir el curso del tratamiento en animales vivos. Debido a que varios nuevos tratamientos apuntan a modular la respuesta inmune, el reclutamiento de células inmunes en los tumores, es un importante indicador de la efectividad de las terapias inmunes contra el cáncer. Este reclutamiento también se puede utilizar para observar la supresión inmune inducida por tumores (Torcellan *et al.*, 2017). Una de las células inmunitarias que está estrechamente relacionada con la progresión de los distintos tipos de cáncer es la célula T reguladora, cuya acción se basa en la función inmunosupresora de la respuesta inmunitaria (Tanaka and Sakaguchi, 2017). Bauer y colaboradores (2014) utilizaron microscopía de dos fotones para investigar el papel protumoral de las interacciones de las células T reguladas por el tumor con las células dendríticas. Se utilizaron ratones transgénicos que expresaban GFP mejorada (eGFP) en todas las células T y mCherry en células presentadoras de antígenos. Su estudio demostró que las interacciones de las células T reguladoras con las células dendríticas en los ganglios linfáticos que drenan tumores, causaban la muerte de las células dendríticas (Bauer *et al.*, 2014).

NUEVOS MODELOS DE RATONES PARA LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER

Han surgido nuevos modelos de ratón para la investigación en oncología preclínica, especialmente en la última década con los grandes avances en biología molecular, así como en tecnología e ingeniería genómica. Una novedad fue la producción de nGEMM, que resultó muy prometedora en la producción de ratones transgénicos a bajo coste y con procedimientos que requieren menos tiempo. Otras novedades son las técnicas alternativas de modificación del ADN, más eficientes para la generación más rápida y económica de nuevos ratones transgénicos. Todas las diferentes modificaciones alternativas del ADN pueden usarse para producir nuevos tipos de ratones transgénicos o modificar aún más los modelos convencionales, como se describe en la Figura 1.

Modelos de ratones diseñados genéticamente sin línea germinal

Los modelos de ratón genéticamente modificados sin línea germinal se caracterizan por ser modelos de ratón que portan alelos genéti-

camente modificados en células somáticas, pero no en células de la línea germinal (Zitvogel *et al.*, 2016). Los nGEMM se producen mediante dos enfoques principales: generando modelos quiméricos o de trasplante. Los ratones quiméricos sin línea germinal pueden ser un subproducto de la tecnología de eliminación tradicional (Figura 1C). También se pueden producir modelos de ratón quiméricos para la investigación del cáncer, únicamente con el fin de generar nGEMM, mediante la inyección de células ES genéticamente modificadas y predispuestas al cáncer (Zhou *et al.*, 2010). Como los blastocistos receptores suelen tener antecedentes genéticos de tipo salvaje y, por lo tanto, no todas las células del cuerpo están modificadas genéticamente, esta situación modela mejor la carcinogénesis que se produce en humanos. Ya se han establecido grandes bancos de células madre embrionarias de ratón modificadas genéticamente en una gran proporción de genes, en programas de mutagénesis de todo el genoma, como la mutagénesis condicional en ratones knockout europeos, la mutagénesis condicional en ratones knockout en América del Norte, el proyecto USA-NIH Knockout Mouse Project y los proyectos de la Clínica Europea de Enfermedades del Ratón, y también están disponibles comercialmente (por ejemplo, <https://www.jax.org>). Como la carcinogénesis está restringida espacial y temporalmente, la especificidad de los tejidos, o del tiempo de desarrollo, se puede lograr aplicando reactivos de inducción localmente o de manera restringida en el tiempo (DuPage *et al.*, 2011).

En los modelos de trasplante, el tejido trasplantado puede derivar de ratones donantes genéticamente modificados que pueden tener una mutación predisponente al cáncer, o de células de ratón o humanas que han sido previamente diseñadas *ex vivo* (ratón a ratón; modelos de humano a ratón). Los sistemas de trasplante se han adaptado en primer lugar y de forma más habitual para estudiar la carcinogénesis hematopoyética. En este caso, las células madre hematopoyéticas y progenitoras se derivan de la médula ósea o del hígado fetal y se trasplantan mediante una simple inyección intravenosa en ratones receptores letalmente irradiados. Los modelos de irradiación de quimioterapia en dosis altas en humanos también crean una ventana para el injerto exitoso de células madre hematopoyéticas modificadas y progenitoras trasplantadas en nGEMM (Lauchle *et al.*, 2009).

Técnicas alternativas de modificación del ADN

Se pueden realizar modelos de cáncer de ratón utilizando varios métodos alternativos que se han desarrollado para realizar pruebas más

rápidas y confiables de genes con el fin de determinar su potencial oncogénico. Los métodos más comúnmente utilizados son la mutagénesis por inserción basada en transposones, la interferencia de ARN (ARNi) y las nucleasas diseñadas (Bock *et al.*, 2014).

Mutagénesis insercional basada en transposones

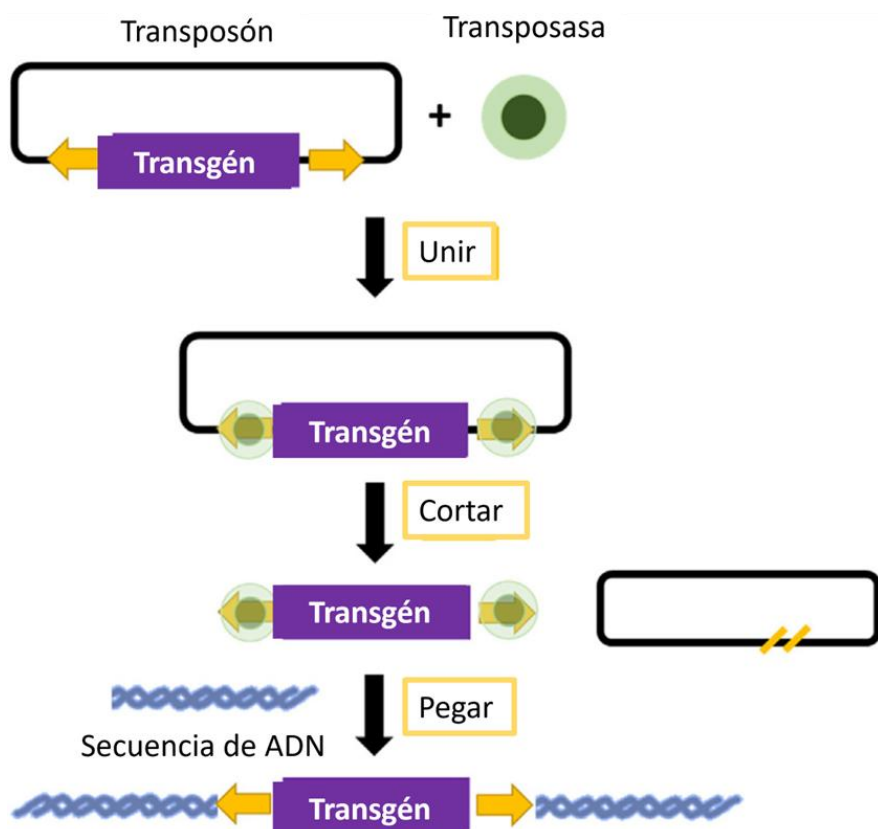


FIGURA 2. Mecanismo de la mutagénesis insercional basada en transposones. El sistema de transposones está compuesto por un transposón (secuencia diana de ADN) y una enzima (transposasa). La transposasa se une al sitio apropiado a lo largo del transposón y lo extirpa. A continuación, pega el transposón en un lugar apropiado de otra secuencia de ADN, un sitio TA en el caso de la Bella Durmiente, y un sitio TTAA en el caso de PiggyBac (Tratar *et al.*, 2018).

Los transposones son secuencias de ADN con la capacidad de moverse de una ubicación del genoma a otra. Se conocen dos grupos de transposones: retrotransposones y transposones de ADN. Los retrotransposones, debido a su baja eficiencia de integración, la integración de elementos retrotranscritos incompletos y la inducción concomitante

de aberraciones cromosómicas, rara vez se utilizan para la producción de ratones transgénicos (Goodier JL, 2016). Por el contrario, los transposones de ADN se han mostrado muy prometedores en la mutagénesis de inserción mediada por transposones. La mutagénesis se basa en una enzima transposasa, que distingue secuencias de ADN específicas y "corta" el ADN entre ellas. El ADN extirpado luego se reintegra en otro sitio del genoma (Figura 2). Por lo tanto, la mutagénesis por inserción basada en transposones puede utilizarse para identificar nuevos genes que causan cáncer, como oncogenes o genes supresores de tumores (Trata *et al.*, 2018). Se describen los dos transposones más eficaces: La Bella Durmiente y PiggyBac.

Bella Durmiente

Los elementos que constituyen la Bella Durmiente son la transposasa, que es una enzima utilizada para la movilización del ADN, y el transposón, que es una secuencia movilizadora de ADN. El mecanismo de La Bella Durmiente se basa en un modo de cortar y pegar, ya que cuando la transposasa escinde un transposón, deja una huella de tres bases. Luego, el transposón puede movilizarse a cualquier lugar del genoma donde esté presente un dinucleótido TA. Hay más de 300 millones de sitios TA en el genoma. El sitio de inserción del TA se duplica durante el proceso de integración del transposón (Kebriaei *et al.*, 2017). El transposón puede transportar cualquier secuencia de su elección, pero la eficacia de la transposición disminuye a medida que aumenta el tamaño de la secuencia. Los transposones de la Bella Durmiente se pueden utilizar tanto para la inducción de mutaciones de pérdida como de ganancia de función. Debido al modo de cortar y pegar, existe sólo un 40-50% de posibilidades de que se produzca la reintegración del transposón extirpado en el genoma. Además, debido a que la cantidad de transposones integrados en el genoma disminuye con el tiempo, se requiere una gran cantidad de elementos transponibles (Hou *et al.*, 2015). La Bella Durmiente se puede utilizar para descubrir genes candidatos a cáncer. Ya se han encontrado varias mutaciones candidatas que promueven el cáncer y pueden usarse en el desarrollo de nuevos modelos de ratón pudiendo resultar útiles para pruebas terapéuticas. Para identificar posibles impulsores del carcinoma colorrectal, las pruebas de detección basadas en transposones son útiles, porque las mutaciones que promueven este tipo de cáncer son causadas por eventos de inserción de transposones en lugar de por la inestabilidad de todo el genoma. El carcinoma colorrectal se ha modelado utilizando ratones que portan los transposones mutagénicos T2/Onc2 SB, la transposasa condicional Ro-

sa26-lsl-SB11 y villin-Cre para activar la transposición específicamente en las células epiteliales del tracto gastrointestinal. Mediante esta técnica se generaron tumores intraepiteliales, adenomas y adenocarcinomas en el intestino delgado y grueso. Además, los análisis del sitio de inserción de transposones de estos tumores, identificaron 77 genes candidatos para el carcinoma colorrectal, de los cuales se sabe que 60 están alterados o desregulados en el carcinoma colorrectal humano. La Bella Durmiente también se puede utilizar para inducir cáncer en un tejido de interés, combinándolo con el sistema inducible por recombinasa Cre. Tschida y colaboradores en 2014, al emplear la expresión de Cre bajo el control de una secuencia promotora o potenciadora de albúmina, que es específica para el hígado, comprobaron que la transposición de La Bella Durmiente se limitó a este órgano. Este sistema lo utilizaron para detectar genes asociados al carcinoma hepatocelular y descubrieron nuevos genes potencialmente implicados en la carcinogénesis (Tschida *et al.*, 2014).

PiggyBac

Los transposones PiggyBac son la única alternativa eficaz a La Bella Durmiente para el descubrimiento de genes del cáncer. En comparación con La Bella Durmiente, PiggyBac puede transportar cargas más grandes (hasta varios cientos de kilobases). Estas cargas se insertan con mayor actividad de transposición en genomas de mamíferos. Además, el sistema PiggyBac requiere un sitio de inserción TTAA en lugar de TA, y después de que la transposasa escinde un transposón, no deja ninguna huella, a diferencia de La Bella Durmiente. Esta escisión imprecisa de PiggyBac puede provocar daños en el sitio de movilización, creando así alelos de pérdida o ganancia de función. Los transposones PiggyBac también se pueden utilizar para generar roedores transgénicos que expresen una proteína fluorescente indicadora en diferentes órganos. Recientemente, se generaron ratas transgénicas portadoras del gen RFP o del gen eGFP inyectando pronúcleos con plásmidos PiggyBac. Las ratas transgénicas no sólo expresaron el gen RFP y eGFP en muchos órganos, sino que también tenían la capacidad de transmitir el gen informador a la siguiente generación mediante la integración en el linaje de la línea germinal (Li *et al.*, 2016).

INTERFERENCIA DE ARN

La interferencia de ARN en ratones representa una alternativa a los ratones knockout. Es decir, la eliminación por ARNi no genera un alelo con pérdida total de función. El silenciamiento, o mejor dicho, la

regulación negativa de la expresión génica de un gen diana mediante un pequeño ARN de interferencia (ARNip) se ha utilizado principalmente para estudiar la función genética. Se utilizó para silenciar el receptor de estrógenos alfa (ESR1), donde la desactivación estable suprimió la proliferación y mejoró la apoptosis de las células de cáncer de mama (Fu *et al.*, 2006), o para silenciar la transcetolasa (TKT), que afecta la proliferación y migración celular, así como las interacciones con otros genes asociados al metabolismo en células de cáncer de pulmón (Lu and Zhu, 2017). Sin embargo, el efecto de eliminación del ARNip sólo es transitorio, debido a la corta vida media de las moléculas de ARNip. Para lograr un efecto de silenciamiento génico más sostenido, se pueden utilizar plásmidos que codifican ARN en horquilla corta (shRNA). El ARNi mediante shRNA permite el silenciamiento reversible de la expresión génica sin alterar el genoma. Para aumentar la expresión del shRNA, el vector de direccionamiento de interés se puede insertar en el locus Rosa26 mediante la recombinación de una recombinasa específica de sitio en células ES (desarrollada utilizando una técnica descrita en la Figura 1B).

NUCLEASAS DISEÑADAS

Hasta ahora, se han desarrollado y probado tres tipos de nucleasas diseñadas para la modulación del ADN: la nucleasa con dedos de zinc (ZNF), la nucleasa efectora similar a un activador de la transcripción (TALEN) y la más reciente, agrupada con repeticiones palindrómicas cortas regularmente interespaciadas al sistema (CRISPR)/asociada. (Cas9) (Gaj *et al.*, 2013).

Brevemente, los ZNF y los TALEN se producen combinando un dominio de unión al ADN con un dominio de escisión del ADN. Estos dominios se pueden diseñar para que actúen como una nucleasa de sitio específico, cortando el ADN en sitios estrictamente definidos, lo que permite que las nucleasas con dedos de zinc o TALEN se dirijan a secuencias únicas dentro de genomas complejos. La eficiencia de direccionamiento del sistema ZNF alcanza el 68% (Carbery *et al.*, 2010), y los experimentos de direccionamiento de genes mediados por ZNF, son un medio relativamente eficiente para generar ratones knockout mediados por unión de extremos no homólogos (NHEJ). El uso del método TALEN para producir ratones knockout es eficaz en el 49-77% de los casos (Sung *et al.*, 2013), porcentaje que puede aumentar con una mayor concentración de ARNm de TALEN. Este método se ha utilizado, principalmente, para aumentar la eficiencia de la selección de genes y,

en comparación con los ZNF, los TALEN producen mayores eficiencias de mutación y tasas de supervivencia.

Sin embargo, el uso de ZNF y TALEN es limitado, porque la construcción de los dominios proteicos para cada locus del genoma en particular es compleja y costosa. Además, las sustituciones de un solo nucleótido o la interacción inapropiada entre dominios, pueden causar una escisión inexacta del ADN objetivo. Además, la eficiencia de la focalización puede ser variable y mucho menor que la reportada anteriormente. Sin embargo, un inconveniente importante es que se dificulta la selección simultánea de genes en múltiples genes, lo que impide estudios de fenotipos oncológicos en los que se requieren múltiples mutaciones, en análisis de miembros de familias de genes con funciones redundantes, o en casos de cánceres en los que existen interacciones entre genes (Trata *et al.*, 2018).

SISTEMA CRISPR/Cas9

El sistema de nucleasas más simple y eficaz para generar ratones transgénicos es el sistema CRISPR/Cas9 (Yang and Wang, 2014). En comparación con ZFN y TALEN, la edición del genoma mediada por CRISPR/Cas9 es más eficiente y el diseño, la construcción de reactivos son más sencillos. Además, con el sistema CRISPR/Cas9 son posibles mutaciones dirigidas en múltiples genes (la llamada ingeniería genómica múltiple). Este sistema consta de una nucleasa Cas9, que puede dirigirse a cualquier locus genómico mediante un ARN guía único apropiado (ARNsg). Hasta ahora, se han desarrollado tres tipos principales de variantes de Cas9 que se diferencian en sus mecanismos de acción. El primer sistema que se adaptó para la transgénesis en ratones fue la proteína Cas9 de tipo salvaje del sistema CRISPR tipo II de *Streptococcus pyogenes*, que funciona mediante una asociación con el sgRNA con una secuencia de reconocimiento relativamente corta. Para la escisión de doble hebra, este sistema requiere el protoespaciador (PAM), que es "NGG" para *S. pyogenes* Cas9, en el extremo 3' de la secuencia objetivo. Recientemente, se han desarrollado nuevas formas de enzimas Cas9 que pueden unirse a sitios PAM alternativos y así extender el rango de utilidad de Cas9 (Kleinstiver *et al.*, 2015). Una vez que se producen las roturas de la doble cadena, puede repararse mediante NHEJ o mediante reparación dirigida por homología (HDR) (Figura 3). La reparación mediada por NHEJ frecuentemente resulta en inserciones o deleciones cortas que generan mutaciones de pérdida de función.

La segunda variante Cas9 fue desarrollada para aumentar la eficiencia de HDR, permitiendo inserciones o reemplazos de nucleótidos

específicos (Cong *et al.*, 2013). Se desarrolló una forma mutante de la proteína Cas9 (Cas9D10A, llamada nickasa) que escinde sólo una cadena de ADN, regulando negativamente la activación de NHEJ. Cuando se proporciona una plantilla de ADN de reparación homóloga, con una mutación o secuencia específica a introducir en la mezcla del sgRNA, la mutación Cas9D10A puede servir como plantilla para reparar la lesión. Esto activa la vía HDR y, por lo tanto, ofrece la posibilidad de generar reemplazos de alelos y otras modificaciones específicas en el genoma del ratón que eran esencialmente imposibles con los métodos de transgénesis clásicos descritos en la Figura 1.

La tercera variante de Cas9 es la denominada Cas9 “muerta” o Cas9 deficiente en nucleasa (dCas9), en la que se introdujeron ciertas mutaciones para inactivar la actividad de escisión, pero conservar la actividad de unión al ADN. Esta variante se desarrolló para poder dirigirse a cualquier región del genoma sin escisión, fusionando dCas9 con varios dominios activadores o represores, para regular hacia arriba o hacia abajo la transcripción de genes objetivo. Chen y Huang (Chen and Huang, 2014) desarrollaron una aplicación adicional del sistema dCas9. Al fusionar dCas9 con eGFP, desarrollaron una herramienta de visualización y demostraron que podían visualizar varios procesos dinámicos, como la dinámica de los telómeros durante el alargamiento o la alteración, la localización subnuclear de ciertos loci y el comportamiento dinámico durante la mitosis en células humanas vivas.

APLICACIÓN DEL SISTEMA CRISPR/Cas9 EN ONCOLOGÍA

Se han publicado varias aplicaciones del sistema CRISPR/Cas9 en la investigación del cáncer utilizando uno de los tres sistemas mencionados anteriormente, o combinando los modelos transgénicos clásicos descritos en la Figura 1 con CRISPR/Cas9, para generar modelos de cáncer de ratón de línea germinal o nGEMM. Algunos de los primeros intentos de desarrollar nuevos modelos de cáncer *in vivo* incluyen: un nuevo modelo de cáncer de páncreas que combina la administración de vectores virales y la edición del genoma somático mediada por CRISPR/Cas9, y un modelo de activación de cáncer de pulmón (Platt *et al.*, 2014). Este último se desarrolló combinando un modelo de ratón Cas9 dependiente de Cre con administración de sgRNA, lo que generó mutaciones de pérdida de función en p53 y Lkb1, así como reemplazo de nucleótidos que condujo a una mutación oncogénica K-rasG12D que causa adenocarcinoma de pulmón. Xue *et al.*, desarrollaron una mutación condicional específica del hígado en genes cancerosos. (Xue *et al.*,

2014), mientras que Zuckermann *et al.*, informaron sobre el desarrollo de nuevos modelos de ratones con tumores cerebrales (Zuckermann *et al.*, 2015). Maddalo *et al.*, realizaron un importante paso adelante en nuevos modelos en la investigación del cáncer (Maddalo and Manchado, 2014), utilizando la edición del genoma somático in vivo, mediada por CRISPR/Cas9, para diseñar reordenamientos cromosómicos. Esta clase de mutaciones juega un papel importante en la carcinogénesis, pero es muy difícil, si no imposible, desarrollarla utilizando enfoques de transgénesis clásicos (Figura 1). Los autores han utilizado la administración mediada por virus del gen de fusión Eml4-Alk mediante el sistema CRISPR/Cas9 a células somáticas de animales adultos, lo que modela una inversión en el cromosoma 2: inv(2)(p21p23) de la especie humana. La expresión del gen de fusión Eml4-Alk en este modelo da como resultado características patológicas y moleculares de los típicos cánceres humanos de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ALK +. Además, este modelo de ratón responde positivamente a los inhibidores de ALK. De manera similar, utilizando un enfoque somático CRISPR/Cas9, Cook *et al.* (Cook *et al.*, 2017) demostraron en un estudio ex vivo e in vivo que, un reordenamiento cromosómico que resulta en la fusión Bcan-Ntrk1, crea un potente impulsor para el desarrollo del glioblastoma (Tratar *et al.*, 2018).

La adaptabilidad del sistema CRISPR/Cas9 amplía notablemente el diseño experimental ya han dado lugar a pantallas in vivo para catalogar los supresores de tumores funcionales. Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2018) mapearon variantes funcionales del genoma del cáncer de supresores de tumores en el hígado de ratón de la cepa inmunocompetente de tipo salvaje. Al inyectar grupos de AAV que contienen una gran biblioteca de sgRNA (278), dirigida a genes supresores de tumores conocidos y mutados con mayor frecuencia en ratones knock-in Rosa-Cas9-eGFP, pudieron generar un atlas mutacional de tumores hepáticos. Todos los ratones que recibieron este ARNsg de AAV supresor de tumores, desarrollaron cáncer de hígado y murieron en 4 meses, lo que demuestra la validez y la eficiencia extremadamente alta de este enfoque de detección. Por lo tanto, las pantallas CRISPR-Cas9 mediadas por AAV proporcionan una poderosa herramienta de alto rendimiento para mapear supresores funcionales de tumores cancerosos en varios tejidos en ratones inmunocompetentes (Tratar *et al.*, 2018).

Hasta ahora, los estudios que utilizan Cas9 de tipo salvaje, o la variante Cas9 con mutación de nickasa, se han utilizado con mayor frecuencia en el desarrollo de modelos de cáncer de ratón. Sin embargo,

también han comenzado a surgir aplicaciones del sistema dCas9 en los que no se producen modificaciones del genoma, pero sí se observa un efecto en la expresión de genes diana en modelos in vivo de cáncer. Un buen ejemplo de este tipo de investigación ha sido descrito por Braun *et al.* (Braun *et al.*, 2016), cuyo objetivo era examinar el efecto de la regulación positiva de Mgmt utilizando la proteína dCas9 fusionada a una repetición cuádruple del activador transcripcional VP16 (VP64), en combinación con sgRNA, dirigida a regiones reguladoras. Se eligió este gen objetivo porque se sabe que desintoxica las lesiones del ADN causadas por el agente quimioterapéutico temozolomida. Primero se infectaron células murinas de leucemia linfoblástica de células B agudas con una combinación de dCas9-VP64 y sgRNA y se trasplantaron a ratones C57BL6/J totalmente inmunocompetentes de tipo salvaje. Se obtuvieron resultados positivos, ya que se logró una regulación positiva de Mgmt y los ratones respondieron a la temozolomida. Estos hallazgos demostraron que el sistema basado en dCas9 podría usarse con éxito para afectar únicamente la expresión genética y modelar modificaciones genéticas oncológicas durante la recaída del tratamiento in vivo (Tratar *et al.*, 2018).

En los últimos años, se han desarrollado **nuevos modelos de cáncer humano en ratón** que pueden superar estas limitaciones acelerando la detección de nuevos genes del cáncer, descifrando los mecanismos de la carcinogénesis, estableciendo modelos de cáncer de ratón más relevantes y examinando enfoques novedosos de los tratamientos del cáncer, para obtener el máximo valor para los pacientes con cáncer. Prevemos que los futuros avances y aplicaciones en la modelización transgénica del cáncer en ratones se centrarán, principalmente, en dos áreas. Una de esas áreas de intensa investigación, actual y futura, se concentrará en el uso del sistema CRISPR/Cas9 como la tecnología transgénica más versátil y adaptable, hasta la fecha, para producir ratones transgénicos que se asemejen a los pasos exactos de la carcinogénesis humana. Los datos de la secuencia de un tumor de un paciente individual, que ahora pueden obtenerse de forma más rentable, pueden validarse funcionalmente utilizando modelos de ratones transgénicos CRISPR/Cas9 in vitro e in vivo. Así pues, es de esperar que todas las mejoras y resultados de estos nuevos modelos de cáncer en ratón, ayuden a revelar más susceptibilidades específicas del genotipo de determinados tipos de cáncer humano para permitir, finalmente, tratamientos más personalizados y basados en el genotipo de los pacientes con cáncer (Tratar *et al.*, 2018).

Por otra parte, como cada vez se conoce más sobre la importancia del microentorno tumoral, no sólo en el crecimiento del tumor sino también en la respuesta local y sistémica a la terapia, hay una mayor demanda de desarrollo de modelos de ratón que representen con mayor precisión el microentorno tumoral humano (Tratar *et al.*, 2018).

Los modelos de ratón humanizados con PDX implantados y microbiota humana supondrían un paso más en la investigación de la inmunoterapia contra el cáncer, ya que permitirían examinar la compleja interacción entre el tumor, el sistema inmunitario y el microbioma como un único sistema en el paciente. Este enfoque podría utilizarse para buscar agentes o combinaciones inmunoterapéuticas eficaces, estudiar los mecanismos de resistencia a las inmunoterapias y estudiar enfoques sobre cómo convertir tumores inmunológicamente fríos en tumores calientes. Aunque conceptualmente diversas, ambas aplicaciones tienen como objetivo final adaptar los regímenes terapéuticos en función de perfiles moleculares específicos de los tumores. La mayoría de las aplicaciones de estos dos enfoques se encuentran aún en fase preclínica, pero son muy prometedoras para adquirir pronto una mayor relevancia clínica a medida que se desarrollen hacia una fase más madura (Zhitao *et al.*, 2021).

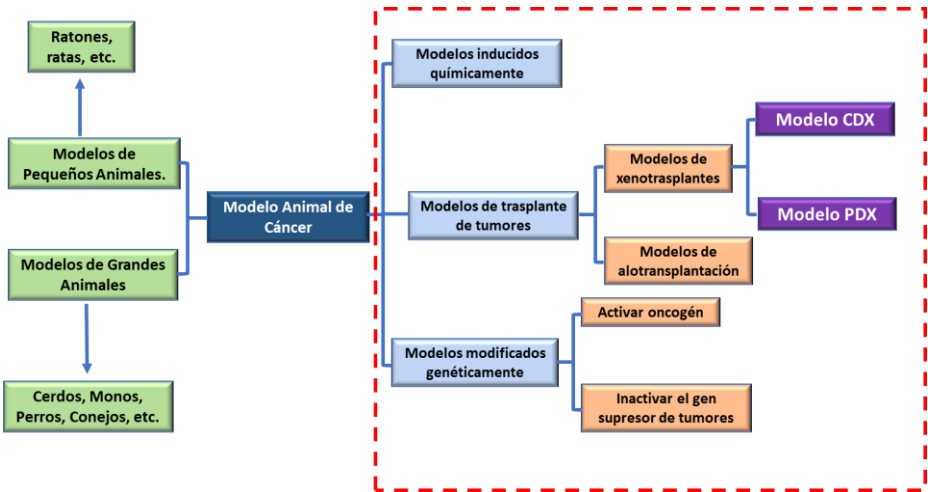


FIGURA 3. Dos métodos de clasificación de modelos animales de cáncer utilizados habitualmente. El recuadro rojo discontinuo representa la clasificación según los distintos métodos de modelización. Otra clasificación se realiza según las diferentes especies. Las flechas azules indican las especies de animales incluidas en esta clasificación (Zhitao *et al.*, 2021).

En conjunto, las próximas mejoras de los modelos de cáncer en ratones podrían constituir una vía de éxito hacia un tratamiento preciso e individualizado del cáncer, que permitiría mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Abreviaturas: PDX, xenoinjerto tumoral derivado de paciente; CDX, xenoinjerto derivado de línea celular.

MODELO DE RATÓN

El genoma de ratón es muy homólogo al genoma humano, puede simular una serie de características biológicas como la aparición, el desarrollo y la metástasis de células cancerosas humanas *in vivo* (Mural *et al.*, 2002) y tiene las ventajas de una alimentación cómoda, un precio bajo y una modificación génica fácil. Constituye una buena herramienta para la investigación del cáncer y una valiosa plataforma para el descubrimiento y la verificación de fármacos. En la actualidad, existen cuatro métodos comúnmente utilizados para construir modelos de cáncer en ratones: el modelo de inducción química, el modelo de xenoinjerto derivado de línea celular (CDX), el modelo de xenoinjerto derivado de paciente (PDX) y el modelo de ratón genéticamente modificado (GEMM) (Mendes *et al.*, 2020). El modelo de inducción química se refiere al modelo de tumor experimental inducido por carcinógenos químicos, que tiene la ventaja de imitar la aparición del cáncer humano desde el principio del proceso carcinogénico (Liu *et al.*, 2015). Pero la principal desventaja de este método es que se tarda entre 30 y 50 semanas en formar un tumor tras el uso de carcinógenos (De Minicis *et al.*, 2013). El modelo de xenoinjerto derivado de líneas celulares (CDX) se refiere al modelo de xenotrasplante producido por la inyección subcutánea de líneas celulares de cáncer en ratones inmunodeficientes (Brennecke *et al.*, 2014). El establecimiento de este modelo es sencillo y se tarda poco tiempo en formar un tumor, pero tras el cultivo *in vitro* a largo plazo, el comportamiento biológico y la heterogeneidad tumoral de las líneas celulares tumorales humanas son bastante diferentes de los del tejido tumoral original (Ye *et al.*, 2015). El modelo de xenoinjerto derivado de paciente (PDX) es un modelo animal establecido mediante la implantación directa en ratones de muestras de tejido tumoral procedentes de pacientes con tumores, que mantiene bien las características histopatológicas y genéticas del tumor (Hidalgo *et al.*, 2014). El modelo de ratón genéticamente modificado (GEMM) consiste en inducir la tumorigénesis promoviendo la expresión de oncogenes (como BRAF

V600E en el melanoma) o la delección de genes supresores de tumores (como PTEN en el cáncer de próstata) mediante ingeniería genética. En comparación con los dos modelos de trasplante anteriores, GEMM formó un tumor ortotópico en un microambiente de maduración inmunitaria innata (microambiente inmunitario natural deficiente), simulando el proceso de tumorigénesis (Kersten *et al.*, 2017).

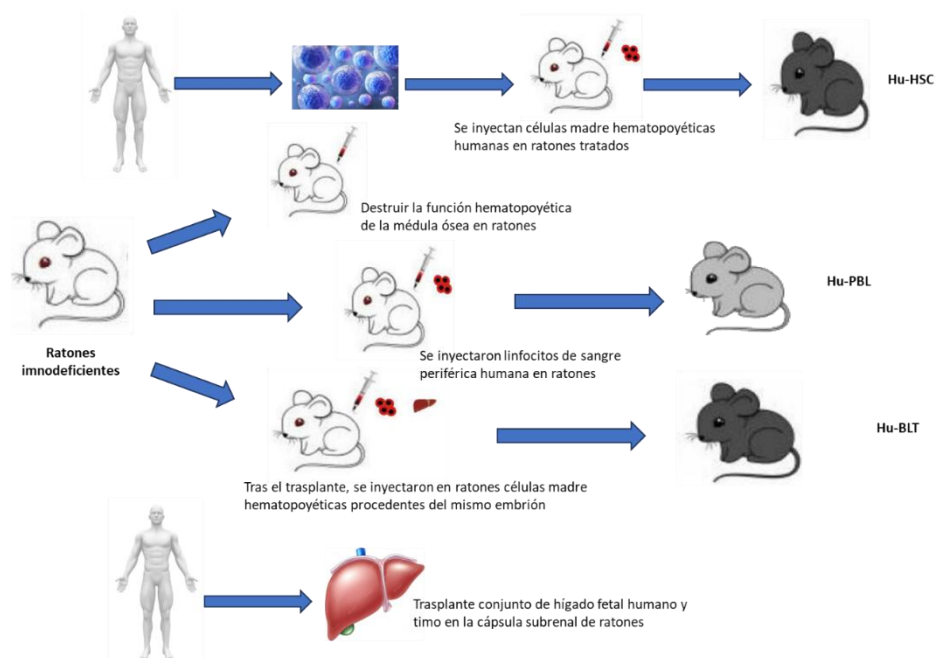


FIGURA 4. Método de construcción de ratones humanizados del sistema inmunitario humano. La construcción de ratones humanizados necesita utilizar ratones inmunodeficientes como herramienta. Trasplantando diferentes órganos o células inmunitarias humanas a ratones inmunodeficientes, se pueden construir tres tipos diferentes de ratones humanizados. Entre ellos, el modelo Hu-HSC también necesita destruir la función hematopoyética de la médula ósea en ratones (Zhitao *et al.*, 2021).

Sin embargo, debido a las diferencias de especie del sistema inmunitario entre mamíferos, estos modelos existentes no pueden predecir con exactitud la interacción entre el sistema inmunitario humano y el tumor. Muchos fármacos antineoplásicos con un buen efecto terapéutico en modelos animales preclínicos no pueden desempeñar el papel correspondiente en pacientes con tumores (Zhitao *et al.*, 2021). Por lo tanto, es necesario establecer un modelo animal que no sólo reproduzca el microambiente tumoral, sino que también tenga un sistema inmunitario "humanizado" al mismo tiempo. El modelo de ratón humanizado del

sistema inmunitario humano es un modelo de ratón que reconstruye el sistema inmunitario humano implantando células hematopoyéticas, linfocitos o tejidos humanos en ratones inmunodeficientes (Shultz *et al.*, 2012). Sobre esta base, la implantación de células tumorales humanas o tejido tumoral puede utilizarse para estudiar el crecimiento tumoral en el entorno del sistema inmunitario humano y evaluar la terapia antitumoral, especialmente el efecto de la inmunoterapia y el mecanismo relacionado. En la actualidad, se han establecido con éxito diversas líneas celulares tumorales humanas en ratones humanizados, como linfoma, glioma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de riñón y línea celular de cáncer de próstata (Sanmamed, *et al.*, 2015; Zhitao *et al.*, 2021). Según el método de reconstrucción del sistema inmunitario humano, los modelos de ratón humanizado del sistema inmunitario se dividen en tres categorías: Modelo Hu-BLT (médula ósea, hígado y timo humanos), modelo Hu-HSCs (células madre hematopoyéticas humanas) y modelo Hu-PBL (linfocitos de sangre periférica humana) (Zhitao *et al.*, 2021).

Abreviaturas: Hu-HSC, célula madre hematopoyética humana; Hu-PBL, linfocito de sangre periférica humana; Hu-BLT, médula ósea, hígado y timo humanos.

Modelo Hu-BLT

El modelo se establece mediante el co-trasplante de hígado y timo embrionarios humanos en la cápsula renal de ratones inmunodeficientes y la inyección de células madre hematopoyéticas hepáticas del mismo embrión en ratones (Zhitao *et al.*, 2021). Puede reconstruir el sistema inmunitario humano de la forma más perfecta y detectar muchos tipos de células inmunitarias humanas, como células T, células B, macrófagos, etc., en ratones, produciendo así una respuesta inmunitaria adaptativa humana. Por lo tanto, el modelo hu-BLT se considera un modelo importante para el estudio del cáncer en el sistema inmunitario humano. Por ejemplo, Vatakis *et al.*, 2011, utilizaron ratones hu-BLT para construir modelos de melanoma y los trataron con inmunoterapia basada en células T. Kaur *et al.*, 2019, implantaron células tumorales pancreáticas en ratones hu-BLT y descubrieron que las células NK podían bloquear el crecimiento tumoral mediante diferenciación y clivaje. Sin embargo, debido a los complejos y elaborados procedimientos quirúrgicos necesarios en el proceso de establecimiento y a las limitadas fuentes de hígado fetal y timo, la aplicación del modelo hu-BLT también es limitada (Reardon *et al.*, 2019).

Modelo Hu-HSC

La construcción de este modelo requiere la destrucción de la hematopoyesis de la médula ósea en ratones recién nacidos o adultos inmunodeficientes y, a continuación, la inyección de células madre hematopoyéticas (hu-HSC) humanas en el organismo. Las hu-HSC multilineales se convirtieron en células inmunitarias, incluidas células B, células T, células NK y células mieloides (Rongvaux *et al.*, 2013). Estas células inmunitarias interactúan con las células tumorales trasplantadas y pueden simular el microambiente tumoral. Meraz et al., 2019, construyeron un modelo hu-HSC utilizando HSC CD34+ frescas de sangre de cordón umbilical para evaluar la respuesta inmunitaria del cáncer de pulmón. El modelo hu-HSC puede establecer el sistema inmune innato humano y los linfocitos, pero también tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, no se pudo detectar un pequeño número de células T humanas poco activas en la sangre periférica hasta 12 semanas después de la implantación de las HSC en ratones (Zhitao *et al.*, 2021).

Modelo Hu-PBL

El modelo Hu-PBL se estableció inyectando linfocitos humanos de sangre periférica en ratones inmunodeficientes. Es el modelo de ratón humanizado más sencillo y económico en la actualidad. En la actualidad, el modelo hu-PBL se ha utilizado en muchos tipos de investigación del cáncer, como el cáncer de pulmón, el cáncer de tiroides, el cáncer de cuello de útero, el cáncer de mama, el carcinoma nasofaríngeo, etc. (Zhitao *et al.*, 2021). Comparado con el modelo hu-HSC, puede reconstruir altos niveles de células T y es un modelo ideal para el estudio de células T efectoras maduras. Sin embargo, debido al rechazo de las células T humanas y las células inmunitarias de ratón, este modelo es propenso a la enfermedad injerto contra huésped (EICH), que acorta la vida útil de los ratones, lo que limita el tiempo de investigación.

Xenoinjerto tumoral derivado del paciente (PDX)

El modelo tradicional de xenotrasplante consiste en establecer una línea celular estable seleccionando células tumorales humanas in vitro, subcultivándolas e inyectándolas después en ratones inmunodeficientes para establecer el modelo (Keysar *et al.*, 2013). Este modelo se denomina modelo de xenoinjerto derivado de línea celular (CDX), que tiene las ventajas de ser fácil de obtener líneas celulares tumorales y

fácil de repetir experimentos. Sin embargo, con el paso continuo de células tumorales para adaptarse al entorno externo de la placa de Petri, el microambiente tumoral ha cambiado, lo que provoca que la formación de tumores en ratones no pueda reflejar con exactitud las características del tumor original. El modelo PDX es un modelo tumoral que se establece trasplantando tejido tumoral fresco de pacientes a animales mediante cirugía (Morton *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2001)). En la actualidad, los animales utilizados son principalmente ratones inmunodeficientes. Con la exploración de los investigadores, el pez cebra y otros animales proporcionan una nueva herramienta para el establecimiento de modelos PDX. En comparación con el modelo CDX, la ventaja más importante del modelo PDX es que conserva por completo el microambiente tumoral, evita el efecto del paso repetido sobre la heterogeneidad tumoral y puede simular mejor el proceso de crecimiento tumoral en los pacientes (Owonikoko *et al.*, 2016). Los investigadores llevaron a cabo diversas pruebas biológicas en los tumores trasplantados de cáncer de hígado, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de esófago y cáncer borderline. Se confirmó que el modelo PDX mantenía las características biológicas de los tumores primarios y proporcionaba un modelo animal preciso para el estudio de la oncología (Zhitao *et al.*, 2021). Dado que el tejido tumoral procede de diferentes pacientes y se utiliza un modelo que corresponde al patrón de un paciente, el modelo PDX puede reflejar la diversidad genética de los pacientes. Estas ventajas hacen que el modelo PDX se utilice ampliamente en todo tipo de investigaciones sobre el cáncer. Con el desarrollo de la investigación tumoral, también se ponen de manifiesto las deficiencias del modelo PDX tradicional. El modelo PDX tradicional utiliza generalmente ratones inmunodeficientes, pero el sistema inmunitario de los ratones es diferente del de los humanos, por lo que puede reflejar la interacción entre inmunidad y tumor. Al mismo tiempo, la vida útil de los ratones inmunodeficientes es corta, y existe la posibilidad de tumor espontáneo. La tasa de éxito del modelo PDX también fue diferente entre los distintos tipos de tumores, y la tasa de éxito del cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón fue significativamente mayor que la del cáncer de próstata (Zhitao *et al.*, 2021). Estas deficiencias promueven la aparición de algunos modelos PDX mejorados.

Xenoinjerto humanizado derivado de paciente (Hu-PDX)

En primer lugar, se reconstruyó el sistema inmunitario de ratones con inmunodeficiencias graves (NOG o NSG, etc.) hasta un estado coherente con el de las personas normales o los pacientes clínicos y, a

continuación, se trasplantaron ortotópicamente bloques de tejido tumoral humano a ratones con sistema inmunitario humanizado. Este modelo se denomina modelo hu-PDX. Este modelo puede proporcionar un entorno de crecimiento más similar al del cuerpo humano para los tumores, y tiene un importante valor de aplicación en el tratamiento de tumores y el estudio de la aparición, el desarrollo y la metástasis de tumores, especialmente en la inmunoterapia tumora (Zhitao *et al.*, 2021) El modelo hu-PDX se ha aplicado a muchos tipos de investigación tumoral. Lin *et al.*, 2018, establecieron ratones humanos inmunodeficientes mediante la implantación de linfocitos de sangre periférica y demostraron que este modelo PDX derivado de PBMC es una herramienta eficaz para estudiar la inmunoterapia contra el cáncer dirigida a PD-L1 /PD-1. Rosato *et al.*, 2018, demostraron la disponibilidad de la inmunoterapia anti-muerte celular programada-1 (PD-1) en el estudio del TNBC tras construir un modelo PDX derivado de pacientes con cáncer de mama triple negativo. Sanmamed *et al.*, 2018, inyectaron linfocitos de pacientes con cáncer gástrico en ratones inmunodeficientes, a continuación, trasplantaron tejido de cáncer gástrico del mismo paciente en ratones y finalmente inyectaron a los ratones nivolumab (un inhibidor de PD-1) y urelumab (un agonista anti-CD137). Los resultados muestran que el uso de los fármacos mencionados puede inducir el ataque de las células T propias y ralentizar el crecimiento de los tumores. Sin embargo, existen algunos problemas en el modelo Hu-PDX actual, como la baja tasa de éxito del modelado, el corto tiempo de existencia del sistema inmunitario humanizado, la función inmunitaria incompleta, etcétera. La investigación futura debería centrarse en mejorar la tecnología de modelado de ratones humanizados y mejorar la eficacia y la duración de la implantación del sistema inmunitario (Danisch *et al.*, 2018).

Modelo de cáncer	Especie animal	Hallazgos	Referencia
Cáncer de mama	Ratón	A través de varios enfoques experimentales y computacionales utilizando tumores humanos dentro de ratones inmunocomprometidos, se encontró que el pulmón era el sitio más común de recaída; los ganglios linfáticos y el hígado eran los otros sitios metastásicos más comunes.	Alzubi <i>et al.</i> , 2019
Cáncer de mama	Ratón	El crecimiento de los tumores PDX de cáncer de mama se vio significativamente potenciado por el co-trasplante con El crecimiento de los tumores PDX de cáncer de mama se vio significativamente potenciado por el co-trasplante con ADSCs in vivo, y se debilitó cuando se co-trasplantaron con ADSCs con adipsina anulada.	Gao <i>et al.</i> , 2019

Modelo de cáncer	Especie animal	Hallazgos	Referencia
Cáncer de mama	Ratón	La inhibición de PARP puede tener actividad más allá de los tumores alterados por la línea germinal BRCA1/2, causando regresión en una variedad de subtipos moleculares.	Evans <i>et al.</i> , 2017
Cáncer de mama	Ratón	La inhibición concurrente de sfRon y PI3K en tumores PDX de mama con PIK3CA de tipo salvaje proporcionó una estasis tumoral duradera tras el cese de la terapia, mientras que la interrupción de cualquiera de las monoterapias facilitó la recidiva tumoral.	Bieniasz <i>et al.</i> , 2015
Cáncer de cuello de útero	Ratón	Los estudios in vivo con PDX revelaron que la TAO disminuía significativamente el peso tumoral tanto en el carcinoma primario de células escamosas y el adenocarcinoma de cuello uterino. Sin embargo, este efecto anticancerígeno no se observó en PDXs con cánceres recurrentes.	Noh <i>et al.</i> , 2020
Carcinoma de colon	Ratón	Las células CAR-T específicas de HER2 mostraron persistencia a largo plazo in vivo y eliminaron eficazmente los tejidos tumorales recién trasplantados.	Teng <i>et al.</i> , 2019
Cáncer colorrectal	Ratón	La enzima gluconeogénica PCK1 potenció el crecimiento metastásico hepático al impulsar la biosíntesis de nucleótidos de pirimidina biosíntesis de nucleótidos de pirimidina en condiciones de hipoxia. La inhibición terapéutica de la enzima biosintética de pirimidina DHODH con leflunomida redujo sustancialmente la colonización metastásica hepática y el crecimiento hipóxico del CCR.	Yamaguchi <i>et al.</i> , 2019
Cáncer colorrectal	Ratón	Las activaciones de las vías MAPK y EGFR son dos de las principales características moleculares del cáncer colorrectal. La inhibición simultánea de EGFR y RAF demostró una actividad antitumoral sinérgica en modelos PDX de cáncer colorrectal con mutación de KRAS o BRAF.	Yao <i>et al.</i> , 2017
Cáncer colorrectal	Ratón	La combinación de mefloquina con agentes quimioterapéuticos en el modelo PDX altera potencialmente la jerarquía de las células de cáncer colorrectal e identifica a RAB5/7 y LAMP1/2 endolisosomales como prometedoras dianas terapéuticas en las CSC.	Takeda <i>et al.</i> , 2019
Cáncer colorrectal	Ratón	Las mutaciones activadoras de HER2 causan resistencia a los anticuerpos EGFR en líneas celulares colorrectales, y los PDX con mutaciones HER2 muestran una regresión tumoral duradera cuando se tratan con terapia dual dirigida a HER2.	Kavuri <i>et al.</i> , 2015
Cáncer colorrectal	Ratón	El cultivo ex vivo de organoides generados a partir de PDX demuestra que la metformina inhibe el crecimiento mediante la ejecución de cambios metabólicos para disminuir el consumo de oxígeno y la activación de vías mediadas por AMPK.	Mohamed <i>et al.</i> , 2017
Cáncer	Ratón	La actividad antitumoral de cabozantinib sería	Scott <i>et al.</i> ,

Modelo de cáncer	Especie animal	Hallazgos	Referencia
colorrectal		superior a la de regorafenib en modelos PDX de CCR debido a la inhibición dual de MET y VEGFR2, así como potencialmente de otros mecanismos metabólicos y de autofagia.	2018
Cáncer de esófago	Ratón	APIO-EE-9 redujo significativamente el tamaño de los tumores esofágicos de xenoinjerto derivado de paciente (PDX) implantados en ratones SCID. Se trata de un inhibidor específico de la Aurora quinasa que podría desarrollarse como agente terapéutico contra el cáncer de esófago.	Jin <i>et al.</i> , 2017
Cáncer gástrico	Ratón	Demostraron que la sobreexpresión del micro-ARN-133a-3p podía bloquear la activación de la autofagia para arruinar la glutaminólisis anormal e inhibir aún más el crecimiento y la metástasis de las células de cáncer gástrico	Zhang <i>et al.</i> , 2018
Cáncer gástrico	Ratón	El knockdown de circNRIP1 bloqueó con éxito la proliferación, migración, invasión y el nivel de expresión de AKT1 en células GC. La LOX derivada de los CAF en el nicho metastásico hepático del cáncer gástrico promueve la formación de nichos y su crecimiento, lo que predice un mal pronóstico. Entretanto, las células tumorales del nicho secretan TGF- β 1 para alimentar a los CAF y estimularlos para que produzcan a su vez más LOX.	Zhang <i>et al.</i> , 2019
Cáncer gástrico	Ratón	Exploraron el potencial terapéutico de la inhibición de NNT en modelos PDX mediante tratamiento in vivo con siRNA. El silenciamiento de NNT suprimió significativamente el crecimiento tumoral e indujo la apoptosis celular.	Li <i>et al.</i> , 2019
Cáncer gástrico	Ratón	El ABL1 activado por ROS media la inflamación a través de la regulación de NF- κ B1 y STAT3, lo que posteriormente conduce al desarrollo de GC y depresión relacionada con GC.	Huang <i>et al.</i> , 2019
Cáncer gástrico	Ratón	La gastrina inhibió el crecimiento del CG y potenció la supresión del CG por cisplatino en ratones o en modelos de cultivo de células PGC a través de la activación del eje ERK-P65-miR23a/27a/24 o de sus componentes.	Zu <i>et al.</i> , 2018
Cáncer gástrico	Ratón	LH inhibió la tumorigenicidad en el cáncer gástrico mediante la regulación a la baja de la expresión de MCL1. Y la LH combinada con HA14-1 (inhibidor de BCL2) exhibió un efecto inhibitor más significativo que la LH sola in vivo.W	Li <i>et al.</i> , 2020
Cáncer gástrico	Ratón	En los modelos PDX con amplificación del EGFR, ARNm o sobreexpresión de proteínas, el tratamiento con cetuximab se asoció a una mejor supervivencia en comparación con la observada en el grupo no tratado en los modelos PDX ($P<0,05$), mientras que la supervivencia no fue estadísticamente diferente en los demás casos ($P>0,05$). en	Wang <i>et al.</i> , 2017

Modelo de cáncer	Especie animal	Hallazgos	Referencia
		los modelos PDX ($P < 0,05$), mientras que la supervivencia no fue estadísticamente diferente en los demás casos ($P > 0,05$).	
Cáncer gástrico	Ratón	El efecto antitumoral de trastuzumab se vio potenciado por su combinación con anticuerpos anti-HER3 (1A5-3D4) en xenoinjertos NCI-N87 y xenoinjertos derivados de pacientes (PDX). En particular, en un PDX HER2-negativo mientras que neuregulin1 (un ligando de HER3) positivo, la combinación también fue superior a la monoterapia.	Wang <i>et al.</i> , 2016
Cáncer gástrico	Ratón	124I-trastuzumab fue factible para detectar lesiones HER2-positivas en pacientes con cáncer gástrico primario y metastásico, y para diferenciar cuantitativamente las lesiones HER2-positivas de las HER2-negativas. y metastásico y diferenciar cuantitativamente las lesiones HER2-positivas de las HER2-negativas.	Guo <i>et.</i> , 2020
Carcinoma hepatocelular	Ratón	Un inhibidor de CDK1 (RO3306) en combinación con sorafenib actúa sobre el carcinoma hepatocelular con un efecto antitumoral sinérgico en modelos tumorales PDX, lo que puede deberse a sus efectos sobre la disminución de las células madre del cáncer de hígado. efectos en la disminución de las células madre del cáncer de hígado a través de la vía de señalización CDK1/PDK1/ β -Catenina.	Wu <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de ovario seroso de alto grado	Ratón	La proteína 1 que contiene el dominio CUB (CDCP1) se sobreexpresa en la mayoría de las HGSC. CDCP1 tiene un papel en HGSC y que puede ser objetivo para inhibir la progresión de este cáncer.	Harrington <i>et al.</i> , 2016
Leucemia	Ratón	Zapadine-1 elimina drásticamente los xenoinjertos tanto en modelos CDX como PDX de leucemia aguda humana. Y no tiene efectos secundarios tóxicos notables en corazón, hígado, pulmón y riñón.	Zhang <i>et al.</i> , 2019
Cáncer de pulmón	Ratón	El PG545 fue muy eficaz en PDX que no respondieron a la quimioterapia convencional (cisplatino), mientras que otros tumores PDX respondieron bien al cisplatino y en menor medida al PG545.	Katz <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de pulmón	Rata	Las ratas SD-RG, gravemente inmunodeficientes, soportan un crecimiento rápido de los PDX en comparación con los ratones, por lo que tienen un gran potencial para servir de nuevo modelo para la investigación oncológica.	He <i>et al.</i> , 2019
Carcinoma escamoso de pulmón	Ratón	La terapia combinada con un inhibidor de la tirosina quinasa FGFR y cisplatino redujo el crecimiento tumoral al disminuir la proliferación celular y aumentar la muerte celular.	Weeden <i>et al.</i> , 2017
Melanoma	Ratón	La aberración genética de la vía CDK4 es un even-	Kong <i>et al.</i> ,

Modelo de cáncer	Especie animal	Hallazgos	Referencia
		to frecuente en el melanoma acral. Las líneas celulares de melanoma acral y los PDX que contienen aberraciones de la vía CDK4 son sensibles a los inhibidores de CDK4/6.	2017
Adenocarcinoma de esófago	Ratón	APR-246 demostró una potente actividad antitumoral en modelos CLX y PDX, y restauró la quimiosensibilidad de un modelo de xenoinjerto resistente a cisplatino/5-fluorouracilo.	Liu <i>et al.</i> , 2015
Cáncer de ovario	Ratón	El tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, no sólo inhibió la proliferación del linfoma de células B establecido en ratones SCID, sino que también impidió la aparición del crecimiento linfomatoso en xenoinjertos de paso temprano.	Butler <i>et al.</i> , 2017
Cáncer de ovario	Ratón	Tanto la actividad de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de tumores ováricos como que esta actividad antitumoral puede mejorarse aún más mediante la adición de otro agente dirigido (inhibidor de MEK).	Ricci <i>et al.</i> , 2017
Cáncer de páncreas	Ratón	La angiogénesis mediada por la vía del VEGF podría influir en la implantación del tumor, así como en su crecimiento en los PDX, afectando así al pronóstico en pacientes o ratones portadores de tumores.	Guo <i>et al.</i> , 2019
Cáncer de páncreas	Ratón	miR-193a estimuló la repoblación celular y la metástasis del cáncer de páncreas mediante la modulación de las señales TGF- β 2/TGF- β RIII, y miR-193a podría ser una posible diana terapéutica para la repoblación y la metástasis del cáncer de páncreas.	Fang <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de páncreas	Ratón	La adenosina induce la apoptosis en los cánceres de páncreas, y GSK690693 puede ejercer efectos sensibilizantes cuando se aplica en combinación con adenosina.	Yang <i>et al.</i> , 2019
Cáncer de páncreas	Ratón	Desarrollaron la apratoxina S10 (Apra S10) como agente contra el cáncer de páncreas que inhibe con potencia el crecimiento de células de cáncer de páncreas primarias, tanto establecidas como derivadas de pacientes.	Cai <i>et al.</i> , 2019
Carcinoma papilar de células renales	Ratón	El tratamiento con AZD6094 produjo regresiones tumorales, mientras que el sunitinib o el crizotinib dieron lugar a una inhibición del crecimiento no sostenida.	Schuller <i>et al.</i> , 2015
Cáncer de próstata	Ratón	MET en las células tumorales no es una diana terapéutica persistente para el CPRC metastásico, pero la inhibición de VEGF-R2 y MET en las células endoteliales y los efectos directos sobre los osteoblastos son responsables de la inhibición tumoral inducida por cabozantinib.	Varkaris <i>et al.</i> , 2016
Carcinoma de próstata	Ratón	La pérdida de ciclina D1 identifica los tumores de próstata con diferenciación de células pequeñas y	Tsai <i>et al.</i> , 2015

Modelo de cáncer	Especie animal	Hallazgos	Referencia
		puede identificar un pequeño subconjunto de adenocarcinomas con mal pronóstico.	
Cáncer de mama con receptores negativos	Rata	El tratamiento con vandetanib podría ser útil para pacientes con cáncer de mama RE negativo	Hatem <i>et al.</i> , 2016
Cáncer de pulmón microcítico	Ratón	que sobreexpresan las principales dianas de Vandetanib. En un modelo PDX sin expresión de RET ni EGFR, Vandetanib ralentizó el crecimiento tumoral sin inducir regresión tumoral.	Laird <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de mama triple negativo	Ratón	El atrapamiento de PARP puede desempeñar un papel importante en la radiosensibilización de las células de CPCP, ya que talazoparib fue un radiosensibilizador más eficaz en comparación con veliparib a concentraciones elegidas para dar lugar a una inhibición enzimática equivalente.	González <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de mama triple negativo	Ratón	La inhibición de la expresión de ATF4 redujo la migración, la invasividad, la eficiencia de formación de mammosferas, la proliferación, la transición epitelio-mesénquima y los niveles de marcadores antiapoptóticos y de tallo. En modelos PDX, el silenciamiento de ATF4 redujo las metástasis, el crecimiento tumoral y la recaída tras la quimioterapia.	Marangoni <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de mama triple negativo	Ratón	La capecitabina fue eficaz contra el 60% de los PDX de TNBC derivados de tumores tratados previamente con antraciclinas y taxanos, e identificamos la expresión de TYMP y RB1 como biomarcadores putativos predictivos de la respuesta a la capecitabina.	Arango <i>et al.</i> , 2017

Xenoinjerto ortotrópico derivado del paciente (PDOX)

La mayoría de los lugares de trasplante del modelo PDX son subcutáneos o la cápsula renal, por lo que carecen de un entorno in situ para el crecimiento tumoral (Zhitao *et al.*, 2021). Se ha descubierto que el trasplante ortotópico de tejido tumoral en órganos animales correspondientes al sitio primario puede proporcionar un entorno in vivo adecuado para el crecimiento tumoral.⁸⁶ Por lo tanto, el modelo PDOX se establece sobre la base del modelo PDX. En comparación con el modelo PDX tradicional, este modelo puede simular la evolución de tumores humanos in vivo de forma más objetiva y precisa. Hiroshima *et al.*, 2016, establecieron 10 casos de inyección subcutánea de modelo PDX y 8 casos de modelo PDOX utilizando tejido de cáncer de cuello uterino. Los resultados mostraron que se encontró metástasis tumoral en la mitad del modelo PDOX, pero no en el modelo PDX. Los resultados

muestran que es más probable que el modelo PDOX muestre las características biológicas de invasión tumoral maligna y metástasis que el modelo PDX. Y varios estudios han demostrado que la inflamación. El microambiente del órgano en el que crece el tumor puede afectar directamente a las características biológicas del tumor. El modelo PDOX también puede predecir con precisión el pronóstico de los pacientes con cáncer y seleccionar el tratamiento individual más adecuado para los pacientes. Hiroshima volvió a establecer el modelo PDOX y el modelo PDX subcutáneo de cáncer de cuello de útero humano y trató los dos modelos con entinostat (un inhibidor de la histona desacetilasa benzamida). Finalmente, se descubrió que sólo se inhibía el crecimiento tumoral en el modelo PDOX. Dado que la mayoría de los tumores en el modelo PDOX se localizan in vivo, es difícil observar el crecimiento de los tumores mediante los métodos de detección tradicionales, y es más difícil encontrar la localización del foco metastásico.⁸⁹ La creación de un modelo PDOX que sea fácil de medir se ha convertido en un problema que debe resolverse en el futuro (Hiroshima *et al.*, 2016).

Mini xenoinjerto derivado de paciente (Mini-PDX)

El modelo Mini-PDX es un modelo de prueba de sensibilidad a fármacos establecido después de trasplantar tejido tumoral humano a ratones inmunodeficientes mediante un método especial. Este método especial consiste en inyectar primero la suspensión celular digerida del tejido tumoral del paciente en la microcápsula y después trasplantar la cápsula al ratón. Zhan *et al.*, 2018, establecieron un modelo Mini-PDX utilizando tejidos tumorales de pacientes con cáncer de vesícula biliar para detectar la sensibilidad de los cinco fármacos quimioterapéuticos más utilizados, (gemcitabina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y nanopartículas unidas a albúmina (nab)-paclitaxel, e irinotecán). Los resultados mostraron que la tasa de proliferación de células de cáncer de vesícula biliar en el modelo era relativamente baja tras el tratamiento con irinotecán y gemcitabina. Las ventajas de este modelo para las pruebas de sensibilidad a fármacos son el corto tiempo, el bajo coste y la alta consistencia con los resultados del modelo PDX tradicional. Zhang *et al.*, 2018, construyeron modelos Mini-PDX de cáncer de pulmón, cáncer gástrico y cáncer de páncreas, y utilizaron el modelo PDX como referencia para probar la sensibilidad a fármacos del modelo Mini-PDX. Los resultados muestran que la consistencia de los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos utilizando el modelo Mini-PDX y el modelo PDX tradicional es del 92%, pero el tiempo necesario para utilizar el modelo Mini-PDX es significativamente menor que el del mo-

delo PDX. Esto demuestra que este modelo puede utilizarse como un buen sustituto del modelo PDX en la evaluación del tratamiento del cáncer. Debido a estas ventajas, se espera que el modelo Mini-PDX se convierta en una herramienta para ayudar a los pacientes con cáncer con un tratamiento personalizado (Zhitao *et al.*, 2021).

OTROS MODELOS ANIMALES

Con la profundización de la investigación sobre el cáncer, cada vez se utilizan más animales para construir modelos animales. En la actualidad, la mayoría de los modelos animales utilizados habitualmente en la investigación del cáncer son modelos de animales pequeños, como ratones, ratas, peces cebra, moscas de la fruta, etcétera. Entre ellos, los ratones y el pez cebra son los más utilizados. Los modelos de animales pequeños tienen muchas ventajas, como su gran capacidad reproductiva, su bajo coste, su fácil mantenimiento, etc. Sin embargo, debido a su pequeño tamaño y a su limitado riego sanguíneo, es difícil llevar a cabo intervenciones como cirugía y radiografía (Mei *et al.*, 2010). La aparición de algunos modelos de cáncer en grandes animales ha proporcionado nuevas direcciones a los investigadores, incluyendo perros, primates no humanos, musarañas arborícolas y cerdos. En comparación con los roedores, los genomas caninos son más similares a los genomas humanos (Pinho *et al.*, 2012). Los caninos pueden formar espontáneamente algunos cánceres, que son similares a los cánceres humanos en las características clínicas, moleculares e histológicas (de Andres *et al.*, 2022; Cáceres *et al.*, 2021; Illera *et al.*, 2015). Uva *et al.*, 2109, analizaron la expresión génica en muestras de cáncer de mama humano y canino y de mama normal y descubrieron que los genes no controlados en el cáncer de mama humano también podían observarse en las muestras de cáncer de mama canino. Ressel *et al.*, 2009, descubrieron que también hay una pérdida de expresión del gen PTEN en el cáncer de mama canino, y el mismo fenómeno puede observarse en el cáncer de mama humano. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de utilizar modelos caninos de cáncer como estudio del cáncer humano. Los primates no humanos están estrechamente emparentados con los seres humanos y son muy similares a éstos en fisiología, metabolismo, inmunidad, herencia y muchos otros aspectos, por lo que constituyen un excelente modelo de investigación del cáncer. Puente *et al.*, 2006, descubrieron que casi todos los genes del cáncer humano están muy conservados entre chimpancés y humanos. Sin embargo, debido al elevado coste de la cría y la alimentación, las complejas técnicas experimentales y los problemas éticos, el uso de primates no humanos ha sido limitado

(Pouladi *et al.*, 2013). La musaraña arborícola es un nuevo animal experimental de los últimos años, todo su genoma es muy similar al de los primates, y su fisiología y bioquímica, anatomía tisular e inmunología son similares a las de los humanos (Fan *et al.*, 2013). Tu *et al.*, 2019, construyeron el modelo de cáncer de páncreas de la musaraña arborícola utilizando lentivirus y analizaron el perfil de expresión génica mediante secuenciación de ARN. Los resultados mostraron que el mecanismo molecular del modelo de cáncer de páncreas de musaraña arborícola era más similar al del modelo de cáncer de páncreas humano que al del modelo de cáncer de páncreas de ratón. En comparación con los primates no humanos, también tiene las ventajas de su pequeño tamaño, su corto ciclo reproductivo y su fácil alimentación, entre otras. También permite a las musarañas arborícolas sustituir a los primates en la investigación del cáncer. Ge *et al.*, 2016, construyeron con éxito un modelo de cáncer de mama de musaraña arborícola con lentivirus que expresaba el gen PyMT y descubrieron que los fármacos quimioterapéuticos utilizados habitualmente en el cáncer de mama humano (cisplatino y ebramicina) pueden inhibir significativamente el tumor de mama de la musaraña arborícola. El genoma porcino tiene una regulación epigenética muy conservada y presenta una gran homología con el genoma humano (Zhitao *et al.*, 2021). Las características anatómicas, fisiológicas y genéticas de los cerdos son muy similares a las de los humanos, por lo que son modelos animales ideales para la investigación del cáncer. Mitchell *et al.*, indujeron carcinoma hepatocelular en cerdos utilizando dietilnitrosamina (DEN) y descubrieron que la embolia hepática parcial podía favorecer la construcción del modelo. Y la aparición de los cerdos de edición genética proporciona una nueva herramienta para el estudio de los genes relacionados con el cáncer. Wang *et al.*, 2017 crearon cerdos de edición genética que expresaban Cas9 bajo la inducción de la enzima Cre, y establecieron un modelo porcino de cáncer de pulmón tras activar un oncogén (KRAS) y cinco genes supresores de tumores (TP53, PTEN, APC, BRCA1 y BRCA2) al mismo tiempo. Es importante destacar que los estudios han demostrado que los cerdos jóvenes pueden predecir la farmacocinética en los niños (Roth *et al.*, 2013, lo que proporciona una base para el uso de modelos de lechones para desarrollar fármacos contra el cáncer.

RESUMEN Y PERSPECTIVAS

Los modelos animales son una herramienta excelente para estudiar la patogénesis de las enfermedades humanas y explorar los principios de la prevención y el tratamiento de enfermedades, por lo que

aportan constantemente nuevas ideas para la investigación del cáncer. Sin embargo, existen algunas diferencias en la fisiología, la herencia y la inmunidad entre los modelos animales y los seres humanos. Por lo tanto, es una necesidad urgente para el desarrollo biomédico actual desarrollar modelos animales que puedan reflejar mejor las características bio- lógicas humanas y sustituir a los seres humanos para llevar a cabo la investigación preclínica. Debido a la fuerte heterogeneidad del cáncer, el tejido tumoral construido mediante el modelo de xenoinjerto derivado de línea celular (CDX) y el cultivo in vitro tradicional es diferente del de los seres humanos, lo que no puede reflejar con exactitud el proceso biológico del tejido tumoral humano y reduce la eficacia de la investigación del cáncer. El uso del modelo de xenoinjerto derivado del paciente (PDX) puede simular mejor el proceso de crecimiento tumoral en los pacientes, y la tasa constante de respuesta al fármaco es alta. Sobre esta base, con el fin de simular aún más el estado fisiológico o patológico de los seres humanos, surgió el modelo animal humanizado. En los últimos años, con el desarrollo y la mejora continuos de la tecnología de edición genética, es posible crear una gran variedad de modelos animales de cáncer, lo que ha promovido enormemente la investigación relacionada con el cáncer. Los investigadores están trabajando en un modelo que sea más similar al genoma humano. En el futuro, podremos combinar varios métodos de construcción con la ayuda de la tecnología de edición genética para construir un modelo que sea más adecuado para la investigación del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alzubi MA, Turner TH, Olex AL, *et al.* Separation of breast cancer and organ microenvironment transcriptomes in metastases. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):36. doi:10.1186/s13058-019-1123-2.
- [2] Arango NP, Yuca E, Zhao M, *et al.* Selinexor (KPT-330) demonstrates anti-tumor efficacy in preclinical models of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):93. doi:10.1186/ s13058-017-0878-6.
- [3] Bauer CA, Kim EY, Marangoni F, Carrizosa E, Claudio NM, Mempel TR. Dynamic Treg interactions with intratumoral APCs promote local CTL dysfunction. *J Clin Invest* (2014) 124:2425–40. doi:10.1172/JCI66375.
- [4] Bieniasz M, Radhakrishnan P, Faham N, De La OJ, Welm AL. Preclinical efficacy of ron kinase inhibitors alone and in combi-

- nation with PI3K inhibitors for treatment of sfRon-expressing breast cancer patient-derived xenografts. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5588–5600. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3283.
- [5] Bock BC, Stein U, Schmitt CA, Augustin HG. Mouse models of human cancer. *Cancer Res* (2014) 74(17):4671–6. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-1424.
 - [6] Branda CS, Dymecki SM. Talking about a revolution: the impact of site-specific recombinases on genetic analyses in mice. *Dev Cell* (2004) 6:7–28. doi:10.1016/S1534-5807(03)00399-X.
 - [7] Braun CJ, Bruno PM, Horlbeck MA, Gilbert LA, Weissman JS, Hemann MT. Versatile in vivo regulation of tumor phenotypes by dCas9-mediated transcriptional perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2016) 113:E3892–900. doi:10.1073/pnas.1600582113.
 - [8] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
 - [9] Brennecke P, Arlt MJ, Campanile C, *et al.* CXCR4 antibody treatment suppresses metastatic spread to the lung of intratibial human osteosarcoma xenografts in mice. *Clin Exp Metastasis.* 2014;31(3):339–349. doi:10.1007/s10585-013-9632-3.
 - [10] Butler KA, Hou X, Becker MA, *et al.* Prevention of human lymphoproliferative tumor formation in ovarian cancer patient-derived xenografts. *Neoplasia.* 2017;19(8):628–636. doi:10.1016/j.neo.2017.04.007.
 - [11] Cáceres S, Monsalve B; Alonso-Diez A Crespo B, Illera MJ, de Andres PJ, Silvan G, Illera JC. Blocking Estrogen Synthesis Leads to Different Hormonal Responses in Canine and Human Triple Negative Inflammatory Breast Cancer. *Cancers* 2021, 13, 4967. <https://doi.org/10.3390/cancers13194967>
 - [12] Cai W, Ratnayake R, Gerber MH, *et al.* Development of apratoxin S10 (Apra S10) as an anti-pancreatic cancer agent and its preliminary evaluation in an orthotopic patient-derived xenograft

- (PDX) model. *Invest New Drugs*. 2019;37(2):364–374. doi:10.1007/s10637-018-0647-0.
- [13] Carbery ID, Ji D, Harrington A, Brown V, Weinstein EJ, Liaw L, *et al*. Targeted genome modification in mice using zinc-finger nucleases. *Genetics* (2010) 186:451–9. doi:10.1534/genetics.110.117002.
 - [14] Casola S. Mouse models for miRNA expression: the ROSA26 locus. *Methods Mol Biol* (2010) 667:145–63. doi:10.1007/978-1-60761-811-9_10.
 - [15] Chen B, Huang B. Imaging genomic elements in living cells using CRISPR/Cas9. *Methods Enzymol* (2014) 546:337–54. doi:10.1016/B978-0-12-801185-0.00016-7.
 - [16] Chicas A, Macino G. Characteristics of post-transcriptional gene silencing. *EMBO Rep* (2001) 2:992–6. doi:10.1093/embo-reports/kve231.
 - [17] Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, *et al*. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science* (2013) 339:819–23. doi:10.1126/science.1231143.
 - [18] Cook PJ, Thomas R, Kannan R, De Leon ES, Drilon A, Rosenblum MK, *et al*. Somatic chromosomal engineering identifies BCAN-NTRK1 as a potent glioma driver and therapeutic target. *Nat Commun* (2017) 8:15987. doi:10.1038/ncomms15987.
 - [19] Costantini F, Lacy E. Introduction of a rabbit β -globin gene into the mouse germ line. *Nature* (1981) 294:92–4. doi:10.1038/294092a0
 - [20] Danisch S, Slabik C, Cornelius A, *et al*. Spatiotemporally skewed activation of programmed cell death receptor 1-positive T cells after epstein-barr virus infection and tumor development in long-term fully humanized mice. *Am J Pathol*. 2019;189(3):521–539. doi:10.1016/j.ajpath.2018.11.014
 - [21] De Minicis S, Kisseleva T, Francis H, *et al*. Liver carcinogenesis: rodent models of hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013;45(6):450–459. doi:10.1016/j.dld.2012.10.008.

- [22] Doyle A, McGarry MP, Lee NA, Lee JJ. The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic Res* (2012) 21:327–49. doi:10.1007/s11248-011-9537-3.
- [23] Drost R, Bouwman P, Rottenberg S, Boon U, Schut E, Klarenbeek S, *et al.* BRCA1 RING function is essential for tumor suppression but dispensable for therapy resistance. *Cancer Cell* (2011) 20:797–809. doi:10.1016/j.ccr.2011. 11.014.
- [24] DuPage M, Cheung AF, Mazumdar C, Winslow MM, Bronson R, Schmidt LM, *et al.* Endogenous T cell responses to antigens expressed in lung adenocarcinomas delay malignant tumor progression. *Cancer Cell* (2011) 19(1):72–85. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.011.
- [25] Eisener-Dorman AF, Lawrence DA, Bolivar VJ. Cautionary insights on knockout mouse studies: the gene or not the gene? *Brain Behav Immun* (2009) 23:318–24. doi:10.1016/j.bbi.2008.09.001.
- [26] Evans KW, Yuca E, Akcakanat A, *et al.* A population of heterogeneous breast cancer patient-derived xenografts demonstrate broad activity of PARP inhibitor in BRCA1/2 wild-type tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(21):6468–6477. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0615.
- [27] Fan Y, Huang ZY, Cao CC, *et al.* Genome of the Chinese tree shrew. *Nat Commun.* 2013;4:1426. doi:10.1038/ncomms2416.
- [28] Fang C, Dai CY, Mei Z, *et al.* microRNA-193a stimulates pancreatic cancer cell repopulation and metastasis through modulating TGF-beta2/TGF-betaRIII signalings. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):25. doi:10.1186/s13046-018-0697-3.
- [29] FELASA Working Group, Rüllicke T, Montagutelli X, Pintado B, Thon R, Hedrich HJ. FELASA guidelines for the production and nomenclature of transgenic rodents. *Lab Anim* (2007) 41:301–11. doi:10.1258/002367707781282758.
- [30] Fu HJ, Jia LT, Bao W, Zhao J, Meng YL, Wang CJ, *et al.* Stable knockdown of estrogen receptor α by vector-based RNA interference

rence suppresses proliferation and enhances apoptosis in breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* (2006) 5:842–7. doi:10.4161/cbt.5.7.2840.

- [31] Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN and CRISPR/Cas based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol* (2013) 31:397–405. doi:10.1016/j.tibtech.2013.04.004. ZFN.
- [32] Ge GZ, Xia HJ, He BL, *et al.* Generation and characterization of a breast carcinoma model by PyMT overexpression in mammary epithelial cells of tree shrew, an animal close to primates in evolution. *Int J Cancer*. 2016;138(3):642–651. doi:10.1002/ijc.29814.
- [33] Gonzalez-Gonzalez A, Munoz-Muela E, Marchal JA, *et al.* Activating transcription factor 4 modulates TGFbeta-induced aggressiveness in triple-negative breast cancer via SMAD2/3/4 and mTORC2 signaling. *Clin Cancer Res*. 2018;24 (22):5697–5709. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3125.
- [34] Goodier JL. Restricting retrotransposons: a review. *Mob DNA* (2016) 7:16. doi:10.1186/s13100-016-0070-z.
- [35] Goto H, Shimono Y, Funakoshi Y, *et al.* Adipose-derived stem cells enhance human breast cancer growth and cancer stem cell-like properties through adipisin. *Oncogene*. 2019;38 (6):767–779. doi:10.1038/s41388-018-0477-8.
- [36] Guo S, Gao S, Liu R, *et al.* Oncological and genetic factors impacting PDX model construction with NSG mice in pancreatic cancer. *FASEB J*. 2019;33(1):873–884. doi:10.1096/fj.201800617R.
- [37] Guo X, Zhou N, Chen Z, *et al.* Construction of (124) I-trastuzumab for noninvasive PET imaging of HER2 expression: from patient-derived xenograft models to gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 2020;23(4):614–626. doi:10.1007/s10120-019-01035-6.
- [38] Hanahan D, Wagner EF, Palmiter RD. The origins of oncomice: a history of the first transgenic mice genetically engineered to develop cancer. *Genes Dev* (2007) 21:2258–70. doi:10.1101/gad.1583307.
- [39] Harrington BS, He Y, Davies CM, *et al.* Cell line and patient-derived xenograft models reveal elevated CDCP1 as a target in

high-grade serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(4):417–426. doi:10.1038/bjc.2015.471.

- [40] Hatem R, Labiod D, Chateau-Joubert S, *et al*. Vandetanib as a potential new treatment for estrogen receptor-negative breast cancers. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2510–2521. doi:10.1002/ijc.29974.
- [41] He D, Zhang J, Wu W, *et al*. A novel immunodeficient rat model supports human lung cancer xenografts. *FASEB J*. 2019;33(1):140–150. doi:10.1096/fj.201800102RR.
- [42] Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, *et al*. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discov*. 2014;4(9):998–1013. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0001.
- [43] Hiroshima Y, Zhang Y, Zhang N, *et al*. Establishment of a patient-derived orthotopic Xenograft (PDOX) model of HER-2-positive cervical cancer expressing the clinical metastatic pattern. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117417. doi:10.1371/journal.pone.0117417.
- [44] Hou X, Du Y, Deng Y, Wu J, Cao G. Sleeping Beauty transposon system for genetic etiological research and gene therapy of cancers. *Cancer Biol Ther* (2015) 16:8–16. doi:10.4161/15384047.2014.986944.
- [45] Huang T, Zhou F, Yuan X, *et al*. Reactive oxygen species are involved in the development of gastric cancer and gastric cancer-related depression through ABL1-mediated inflammation signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5813985. doi:10.1155/2019/5813985.
- [46] Illera JC, Cáceres S, Pena L, de Andres PJ, Monsalve B, Illera MJ, Woodward WA, Reuben JM, Silvan G. Steroid hormone secretion in inflammatory breast cancer cell lines. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 2015, 24, 137-145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26495931/>
- [47] Jackson EL, Willis N, Mercer K, Bronson RT, Crowley D, Montoya R, *et al*. Analysis of lung tumor initiation and progression

using conditional expression of oncogenic K-ras. *Genes Dev* (2001) 15:3243–8. doi:10.1101/gad.943001.

- [48] Jiang X-C. Generation of general and tissue-specific gene knockout mouse models. *Methods Mol Biol* (2013) 1027:253–71. doi:10.1007/978-1-60327-369-5_12.
- [49] Jin G, Yao K, Guo Z, *et al.* APIO-EE-9 is a novel Aurora A and B antagonist that suppresses esophageal cancer growth in a PDX mouse model. *Oncotarget*. 2017;8(32):53387–53404. doi:10.18632/oncotarget.18508.
- [50] Katz A, Barash U, Boyango I, *et al.* Patient derived xenografts (PDX) predict an effective heparanase-based therapy for lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9(27):19294–19306. doi:10.18632/oncotarget.25022.
- [51] Kavuri SM, Jain N, Galimi F, *et al.* HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer Discov*. 2015;5 (8):832–841. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1211.
- [52] Kebriaei P, Izsvák Z, Narayanavari SA, Singh H, Ivics Z. Gene therapy with the Sleeping Beauty transposon system. *Trends Genet* (2017) 33:852–70. doi:10.1016/j.tig.2017.08.008.
- [53] Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH, Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol Med*. 2017;9(2):137–153. doi:10.15252/emmm.201606857.
- [54] Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH, Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol Med* (2017) 9:137–53. doi:10.15252/emmm.201606857.
- [55] Keysar SB, Astling DP, Anderson RT, *et al.* A patient tumor transplant model of squamous cell cancer identifies PI3K inhibitors as candidate therapeutics in defined molecular bins. *Mol Oncol*. 2013;7(4):776–790. doi:10.1016/j.molonc.2013.03.004.
- [56] Kleinstiver BP, Prew MS, Tsai SQ, Topkar VV, Nguyen NT, Zheng Z, *et al.* Engineered CRISPR-Cas9 nucleases with altered

PAM specificities. *Nature* (2015) 523:481–5. doi:10.1038/nature14592.

- [57] Kong Y, Sheng X, Wu X, *et al.* Frequent genetic aberrations in the CDK4 pathway in acral melanoma indicate the potential for CDK4/6 inhibitors in targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2017;23(22):6946–6957. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0070.
- [58] Laird JH, Lok BH, Ma J, *et al.* Talazoparib is a potent radiosensitizer in small cell lung cancer cell lines and xenografts. *Clin Cancer Res.* 2018;24(20):5143–5152. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0401.
- [59] Lauchle JO, Kim D, Le DT, Akagi K, Crone M, Krisman K, *et al.* Response and resistance to MEK inhibition in leukaemias initiated by hyperactive Ras. *Nature* (2009) 461(7262):411–4. doi:10.1038/nature08279.
- [60] Li C, Deng C, Pan G, *et al.* Lycorine hydrochloride inhibits cell proliferation and induces apoptosis through promoting FBXW7-MCL1 axis in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):230. doi:10.1186/s13046-020-01743-3.
- [61] Li Q, Zhu CC, Ni B, *et al.* Lysyl oxidase promotes liver metastasis of gastric cancer via facilitating the reciprocal interactions between tumor cells and cancer associated fibroblasts. *EBioMedicine.* 2019;49:157–171. doi:10.1016/j.ebiom.20.
- [62] Li S, Zhuang Z, Wu T, *et al.* Nicotinamide nucleotide transhydrogenase-mediated redox homeostasis promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer. *Redox Biol.* 2018;18:246–255. doi:10.1016/j.redox.2018.07.017.
- [63] Li T, Shuai L, Mao J, Wang X, Wang M, Zhang X, *et al.* Efficient production of fluorescent transgenic rats using the piggyBac transposon. *Sci Rep* (2016) 6:33225. doi:10.1038/srep33225.
- [64] Liu DS, Read M, Cullinane C, *et al.* APR-246 potently inhibits tumour growth and overcomes chemoresistance in preclinical models of oesophageal adenocarcinoma. *Gut.* 2015;64 (10):1506–1516. doi:10.1136/gutjnl-2015-309770.

- [65] Liu Y, Yin T, Feng Y, *et al.* Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based pre-clinical theragnostic research. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5 (5):708–729. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.06.01.
- [66] Lu H, Zhu H. Effect of siRNA-mediated gene silencing of transketolase on A549 lung cancer cells. *Oncol Lett* (2017) 14: 5906–12. doi:10.3892/ol.2017.6916.
- [67] Maddalo D, Manchado E, Concepcion CP, Bonetti C, Vidigal JA, Han YC, *et al.* In vivo engineering of oncogenic chromosomal rearrangements with the CRISPR/Cas9 system. *Nature* (2014) 516:423–8. doi:10.1038/nature13902.
- [68] Marangoni E, Laurent C, Coussy F, *et al.* Capecitabine efficacy is correlated with TYMP and RB1 expression in PDX established from triple-negative breast cancers. *Clin Cancer Res.* 2018;24 (11):2605–2615. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3490.
- [69] Mei LJ, Yang XJ, Tang L, Hassan AH, Yonemura Y, Li Y. Establishment and identification of a rabbit model of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *BMC Cancer.* 2010;10:124. doi: 10.1186/1471-2407-10-124.
- [70] Mendes N, Dias Carvalho P, Martins F, *et al.* Animal models to study cancer and its microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1219:389–401.
- [71] Meraz IM, Majidi M, Meng F, *et al.* An improved patient-derived xenograft humanized mouse model for evaluation of lung cancer immune responses. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(8): 1267–1279. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0874.
- [72] Mohamed Suhaimi NA, Phyto WM, Yap HY, *et al.* Metformin inhibits cellular proliferation and bioenergetics in colorectal cancer patient-derived xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2017;16 (9): 2035–2044. doi:10.1158/1535-7163.MCT-16-0793.
- [73] Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nat Protoc.* 2007;2(2):247–250. doi:10.1038/nprot.2007.25.

- [74] Mural RJ, Adams MD, Myers EW, *et al.* A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome. *Science*. 2002;296(5573):1661–1671. doi:10.1126/science.1069193.
- [75] NCI Dictionary of Cancer Terms. (2018). Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/transgenic-mice> (accessed April 3, 2018).
- [76] Noh JJ, Kim MS, Cho YJ, *et al.* Anti-cancer activity of As4O6 and its efficacy in a series of patient-derived xenografts for human cervical cancer. *Pharmaceutics*. 2020;12(10):987. doi:10.3390/pharmaceutics12100987.
- [77] Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, *et al.* Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a Phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2016;14(1):111. doi:10.1186/s12967-016-0861-5.
- [78] Paloma Jimena de Andrés PJ, Cáceres S, Illera JC, Crespo B, Silván G, Queiroga FL, Illera MJ, Pérez-Alenza MD, Peña L. Hormonal Homologies between Canine Mammary Cancer and Human Breast Cancer in a Series of Cases. *Vet. Sci*. 2022, 9, 395. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080395>.
- [79] Pinho SS, Carvalho S, Cabral J, Reis CA, Gartner F. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Transl Res*. 2012;159(3):165–172. doi:10.1016/j.trsl.2011.11.005.
- [80] Platt RJ, Chen S, Zhou Y, Yim MJ, Swiech L, Kempton HR, *et al.* CRISPR- Cas9 knockin mice for genome editing and cancer modeling. *Cell* (2014) 159:440–55. doi:10.1016/j.cell.2014.09.014.
- [81] Pouladi MA, Morton AJ, Hayden MR. Choosing an animal model for the study of Huntington’s disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14 (10):708–721. doi:10.1038/nrn3570.
- [82] Puente XS, Velasco G, Gutierrez-Fernandez A, Bertranpetit J, King MC, Lopez-Otin C. Comparative analysis of cancer genes in the human and chimpanzee genomes. *BMC Genomics*. 2006; 7:15. doi:10.1186/1471-2164-7-15.

- [83] Reardon S. Trump administration halts fetal-tissue research by government scientists. *Nature*. 2019;570(7760):148. doi:10.1038/d41586-019-01783-6.
- [84] Ressel L, Millanta F, Caleri E, Innocenti VM, Poli A. Reduced PTEN protein expression and its prognostic implications in canine and feline mammary tumors. *Vet Pathol*. 2009;46 (5):860–868. doi:10.1354/vp.08-VP-0273-P-FL.
- [85] Ricci F, Guffanti F, Damia G, Broggin M. Combination of paclitaxel, bevacizumab and MEK162 in second line treatment in platinum-relapsing patient derived ovarian cancer xenografts. *Mol Cancer*. 2017;16(1):97. doi:10.1186/s12943-017-0662-3.
- [86] Rongvaux A, Takizawa H, Strowig T, *et al*. Human hemato-lymphoid system mice: current use and future potential for medicine. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:635–674. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095921.
- [87] Rosato RR, Davila-Gonzalez D, Choi DS, *et al*. Evaluation of anti-PD-1-based therapy against triple-negative breast cancer patient-derived xenograft tumors engrafted in humanized mouse models. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):108. doi:10.1186/s13058-018-1037-4.
- [88] Roth WJ, Kissinger CB, McCain RR, *et al*. Assessment of juvenile pigs to serve as human pediatric surrogates for preclinical formulation pharmacokinetic testing. *AAPS J*. 2013;15 (3):763–774. doi:10.1208/s12248-013-9482-6.
- [89] Sanmamed MF, Rodriguez I, Schalper KA, *et al*. Nivolumab and urelumab enhance antitumor activity of human T lymphocytes engrafted in Rag2-/-IL2Rgammanull immunodeficient mice. *Cancer Res*. 2015;75(17):3466–3478. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3510.
- [90] Sattarzadeh A, Saberianfar R, Zipfel WR, Menassa R, Hanson MR. Green to red photoconversion of GFP for protein tracking in vivo. *Sci Rep* (2015) 5:11771. doi:10.1038/srep11771.
- [91] Schachtschneider KM, Schwind RM, Newson J, *et al*. The onco-pig cancer model: an innovative large animal translational oncol-

ogy platform. *Front Oncol.* 2017;7:190. doi:10.3389/fonc.2017.00190.

- [92] Schuller AG, Barry ER, Jones RD, *et al.* The MET inhibitor AZD6094 (Savolitinib, HMPL-504) induces regression in papillary renal cell carcinoma patient-derived xenograft models. *Clin Cancer Res.* 2015;21(12):2811–2819. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2685.
- [93] Scott AJ, Arcaroli JJ, Bagby SM, *et al.* Cabozantinib exhibits potent antitumor activity in colorectal cancer patient-derived tumor xenograft models via autophagy and signaling mechanisms. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(10):2112–2122. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0131.
- [94] Smith CL, Blake JA, Kadin JA, Richardson JE, Bult CJ. Mouse genome data-base (MGD)-2018: knowledgebase for the laboratory mouse. *Nucleic Acids Res* (2018) 46(D1):D836–42. doi:10.1093/nar/gkx1006.
- [95] Smith HW, Muller WJ. Transgenic mouse models-A seminal breakthrough in oncogene research. *Cold Spring Harb Protoc* (2013) 2013:1099–108. doi:10.1101/pdb.top069765.
- [96] Smith L. Good planning and serendipity: exploiting the Cre/Lox system in the testis. *Reproduction* (2011) 141(2):151–61. doi:10.1530/REP-10-0404.
- [97] Sportoletti P, Varasano E, Rossi R, Bereshchenko O, Cecchini D, Gionfriddo I, *et al.* The human NPM1 mutation A perturbs megakaryopoiesis in a conditional mouse model. *Blood* (2013) 121:3447–58. doi:10.1182/blood-2012-08-449553.
- [98] Sung YH, Baek IJ, Kim DH, Jeon J, Lee J, Lee K, *et al.* Knockout mice created by TALEN-mediated gene targeting. *Nat Biotechnol* (2013) 31:23–4. doi:10.1038/nbt.2477.
- [99] Takeda M, Koseki J, Takahashi H, *et al.* Disruption of endolysosomal RAB5/7 efficiently eliminates colorectal cancer stem cells. *Cancer Res.* 2019;79(7):1426–1437. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-2192.
- [100] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res* (2017) 27:109–18. doi:10.1038/cr.2016.151.

- [101] Teng R, Zhao J, Zhao Y, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells repressed solid tumors and their relapse in an established patient-derived colon carcinoma xenograft model. *J Immunother.* 2019;42(2):33–42. doi:10.1097/CJI.0000000000000251.
- [102] To MD, Wong CE, Karnezis AN, Del Rosario R, Di Lauro R, Balmain A. Kras regulatory elements and exon 4A determine mutation specificity in lung cancer. *Nat Genet* (2008) 40:1240–4. doi:10.1038/ng.211.
- [103] Torcellan T, Stolp J, Chtanova T. In vivo imaging sheds light on immune cell migration and function in cancer. *Front Immunol* (2017) 8:309. doi:10.3389/fimmu.2017.00309.
- [104] Tratar UL, Horvat S, Cemazar M. Transgenic Mouse Models in Cancer Research. *Frontiers in oncology.* (2018) 18:268. doi: 10.3389/fonc.2018.00268.
- [105] Tsai H, Morais CL, Alshalalfa M, *et al.* Cyclin D1 loss distinguishes prostatic small-cell carcinoma from most prostatic adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5619–5629. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0744.
- [106] Tschida BR, Largaespada DA, Keng VW. Mouse models of cancer: Sleeping Beauty transposons for insertional mutagenesis screens and reverse genetic studies. *Semin Cell Dev Biol* (2014) 27:86–95. doi:10.1016/j.semcdb.2014.01.006.
- [107] Tu Q, Yang D, Zhang X, *et al.* A novel pancreatic cancer model originated from transformation of acinar cells in adult tree shrew, a primate-like animal. *Dis Model Mech.* 2019;12(4):dmm038703. doi:10.1242/dmm.038703.
- [108] Uva P, Aurisicchio L, Watters J, *et al.* Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. *BMC Genomics.* 2009;10:135. doi:10.1186/1471-2164-10-135.
- [109] Varkaris A, Corn PG, Parikh NU, *et al.* Integrating murine and clinical trials with cabozantinib to understand roles of MET and VEGFR2 as targets for growth inhibition of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):107–121. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0235.

- [110] Vatakis DN, Koya RC, Nixon CC, *et al.* Antitumor activity from antigen-specific CD8 T cells generated in vivo from genetically engineered human hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(51):E1408–E1416. doi:10.1073/pnas.1115 050108.
- [111] Walrath JC, Hawes JJ, Van Dyke T, Reilly KM. Genetically engineered mouse models in cancer research. *Adv Cancer Res* (2010) 106:113–64. doi:10.1016/ S0065-230X(10)06004-5.
- [112] Wang G, Chow RD, Ye L, Guzman CD, Dai X, Dong MB, *et al.* Mapping a functional cancer genome atlas of tumor suppressors in mouse liver using AAV-CRISPR-mediated direct *in vivo* screening. *Sci Adv* (2018) 4:eaa05508. doi:10.1126/sciadv.aao5508.
- [113] Wang K, Jin Q, Ruan D, *et al.* Cre-dependent Cas9-expressing pigs enable efficient in vivo genome editing. *Genome Res.* 2017;27(12):2061–2071. doi:10.1101/gr.222521.117.
- [114] Wang Q, Zhang X, Shen E, *et al.* The anti-HER3 antibody in combination with trastuzumab exerts synergistic antitumor activity in HER2-positive gastric cancer. *Cancer Lett.* 2016;380 (1):20–30.
- [115] Wang X, Fu R, Hu Y, *et al.* EGFR gene status predicts response and survival benefit in a preclinical gastric cancer trial treating patient-derived xenografts with cetuximab. *Oncol Rep.* 2017;38 (4):2387–2393. doi:10.3892/or.2017.5907.
- [116] Wang Y, Sudilovsky D, Zhang B, *et al.* A human prostatic epithelial model of hormonal carcinogenesis. *Cancer Res.* 2001;61 (16):6064–6072.
- [117] Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P, *et al.* Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* (2002) 420(6915):520–62. doi:10.1038/nature01262.
- [118] Weeden CE, Holik AZ, Young RJ, *et al.* Cisplatin increases sensitivity to FGFR inhibition in patient-derived xenograft models of lung squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2017;16 (8):1610–1622. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0174.

- [119] Wild CP. The global cancer burden: necessity is the mother of prevention. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(3):123–124. doi:10.1038/s41568-019-0110-3.
- [120] Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, Balmain A, Bruder G, Chaplin DJ, *et al*. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *Br J Cancer* (2010) 102:1555–77. doi:10.1038/sj.bjc.6605642.
- [121] Wu CX, Wang XQ, Chok SH, *et al*. Blocking CDK1/PDK1/beta-Catenin signaling by CDK1 inhibitor RO3306 increased the efficacy of sorafenib treatment by targeting cancer stem cells in a preclinical model of hepatocellular carcinoma. *Theranostics*. 2018;8(14):3737–3750.
- [122] Xu C, Wu S, Schook LB, Schachtschneider KM. Translating human cancer sequences into personalized porcine cancer models. *Front Oncol*. 2019;9:105. doi:10.3389/fonc.2019.00105.
- [123] Xue W, Chen S, Yin H, Tammela T, Papagiannakopoulos T, Joshi NS, *et al*. CRISPR-mediated direct mutation of cancer genes in the mouse liver. *Nature* (2014) 514:380–4. doi:10.1038/nature13589.
- [124] Yamaguchi N, Weinberg EM, Nguyen A, *et al*. PCK1 and DHODH drive colorectal cancer liver metastatic colonization and hypoxic growth by promoting nucleotide synthesis. *Elife*. 2019;8. doi:10.7554/eLife.52135.
- [125] Yang D, Zhang Q, Ma Y, *et al*. Augmenting the therapeutic efficacy of adenosine against pancreatic cancer by switching the Akt/p21-dependent senescence to apoptosis. *EBioMedicine*. 2019; 47:114–127. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.068.
- [126] Yang H, Wang H, Jaenisch R. Generating genetically modified mice using CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Nat Protoc* (2014) 9:1956–68. doi:10.1038/nprot.2014.134.
- [127] Yao YM, Donoho GP, Iversen PW, *et al*. Mouse PDX trial suggests synergy of concurrent inhibition of RAF and EGFR in colorectal cancer with BRAF or KRAS mutations. *Clin Cancer Res*. 2017;23(18):5547–5560. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16.

- [128] Ye F, Chen C, Qin J, Liu J, Zheng C. Genetic profiling reveals an alarming rate of cross-contamination among human cell lines used in China. *FASEB J.* 2015;29(10):4268–4272. doi:10.1096/fj.14-266718.
- [129] Zacchigna S, Ruiz de Almodovar C, Carmeliet P. Similarities between angio- genesis and neural development: what small animal models can tell us. *Curr Top Dev Biol* (2007) 80:1–55. doi:10.1016/S0070-2153(07)80001-9.
- [130] Zhan M, Yang RM, Wang H, *et al.* Guided chemotherapy based on patient-derived mini-xenograft models improves survival of gallbladder carcinoma patients. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38.
- [131] Zhang F, Wang W, Long Y, *et al.* Characterization of drug responses of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38(1):60. doi:10.1186/s40880-018-0329-5.
- [132] Zhang S, Zheng C, Zhu W, *et al.* A novel anti-DR5 antibody-drug conjugate possesses a high-potential therapeutic efficacy for leukemia and solid tumors. *Theranostics*. 2019;9(18):5412–5423. doi:10.7150/thno.33598.
- [133] Zhang X, Li Z, Xuan Z, *et al.* Novel role of miR-133a-3p in repressing gastric cancer growth and metastasis via blocking autophagy-mediated glutaminolysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):320. doi:10.1186/s13046-018-0993-y.
- [134] Zhang X, Wang S, Wang H, *et al.* Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway. *Mol Cancer*. 2019;18(1):20. doi:10.1186/s12943-018-0935-5.
- [135] Zhitao L, Wubin Z, Hanjin W, Ye C, Yijiao F, Fan W, Guoqiang S, Guangshun S, Chengyu L, Bingqing H. Application of Animal Models in Cancer Research: Recent Progress and Future Prospects. *Cancer Management and Research*. 2021;13 2455–2475.
- [136] Zhou Y, Rideout WM, Zi T, Bressel A, Reddypalli S, Rancourt R, *et al.* Chimeric mouse tumor models reveal differences in pathway activation between ERBB family– and KRAS-dependent.

- [137] Zitvogel L, Pitt JM, Daillère R, Smyth MJ, Kroemer G. Mouse models in onco-immunology. *Nat Rev Cancer* (2016) 16:759–73. doi:10.1038/nrc.2016.91.
- [138] Zu LD, Peng XC, Zeng Z, *et al.* Gastrin inhibits gastric cancer progression through activating the ERK-P65-miR23a/27a/24 axis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):115. doi:10.1186/s13046-018-0782-7.
- [139] Zuckermann M, Hovestadt V, Knobbe-Thomsen CB, Zapatka M, Northcott PA, Schramm K, *et al.* Somatic CRISPR/Cas9-mediated tumour suppressor disruption enables versatile brain tumour modelling. *Nat Commun* (2015) 6:7391. doi:10.1038/ncomms8391.

INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA: CONSECUENCIAS SOBRE LA SALUD

EXCMA. SRA. DRA. D.^a ASCENSIÓN MARCOS SÁNCHEZ

Profesora de Investigación del CSIC

Directora del grupo de Inmunonutrición, ICTAN-CSIC

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

3 de junio de 2024

RESUMEN

Es ampliamente conocido que un buen equilibrio y una función saludable de los grupos de bacterias en el colon son necesarios para mantener la homeostasis y preservar la salud. Sin embargo, la falta de consenso sobre lo que define una microbiota intestinal sana y la multitud de factores que influyen en su composición, complican el desarrollo de las recomendaciones dietéticas adecuadas para conseguir y mantener una microbiota intestinal saludable. Además, una gran variabilidad en la respuesta a diferentes estilos de vida sugiere la existencia de posibles factores inter e intraindividuales, que podrían explicar los cambios en la microbiota intestinal en mayor medida que la propia dieta. Los actuales hábitos alimentarios a nivel mundial implican un alto consumo de alimentos procesados que a su vez contienen ingredientes artificiales, como los edulcorantes, ello unido a un aumento coincidente de los trastornos emocionales y el empeoramiento de otros hábitos de vida, como

el tabaquismo, el consumo de alcohol y drogas, así como una baja calidad y cantidad de sueño, pueden contribuir en conjunto a la disbiosis intestinal y al deterioro de la salud, así como al desarrollo de enfermedades crónicas. Esta revisión resume la literatura actual sobre los efectos de los distintos tipos de dieta en la composición de la microbiota intestinal de adultos sanos y los posibles factores implicados, así como la influencia de otros posibles factores del estilo de vida que están en constante evolución y variando drásticamente en la actualidad.

Palabras clave: dieta, estilo de vida, composición de la microbiota intestinal, obesidad, enfermedades crónicas.

SUMMARY

It is widely known that a good balance and healthy function for bacteria groups in the colon are necessary to maintain homeostasis and preserve health. However, the lack of consensus on what defines a healthy gut microbiota and the multitude of factors that influence the bacteria composition complicate the development of appropriate dietary recommendations for our gut microbiota. Furthermore, some unhealthy lifestyle habits observed in healthy adults suggest the existence of potential inter- and intra-individual factors, which might account for gut microbiota changes to a greater extent than diet. The current changing dietary habits worldwide involving consumption of processed foods containing artificial ingredients, such as sweeteners, together with the coincident rise in emotional disorders, and the worsening of other lifestyle habits, such as smoking, alcohol and drug consumption, as well as low levels of sleep quality and quantity, can contribute to gut dysbiosis and health impairment, leading to the development of chronic diseases. This review summarizes the current literature on the effects of certain different diets in the composition of gut microbiota of healthy adults and the potential different lifestyle factors involved, as well as the influence of other potential factors that are dramatically evolving and changing nowadays.

Keywords: diet, lifestyle habits, gut microbiota composition, obesity, chronic diseases.

MICROBIOTA INTESTINAL

El término microbiota intestinal se refiere a la suma de todas las comunidades de microorganismos (bacterias, arqueas, hongos, virus)

que colonizan el tracto gastrointestinal. La microbiota intestinal regula diversas vías metabólicas en el organismo, incluyendo la homeostasis energética, así como el metabolismo glucídico, lipídico y de ácidos biliares (Moszak *et al.*, 2020). El intestino humano, principalmente el intestino grueso, alberga el mayor número de microorganismos en el cuerpo en comparación con otros nichos del cuerpo humano, como la piel, la vagina, la boca y los oídos (Turnbaugh *et al.*, 2007; Dethlefsen *et al.*, 2007).

El número y el tipo de microorganismos difiere a lo largo del tracto gastrointestinal, y su distribución está determinada por el pH, la disponibilidad del oxígeno y los nutrientes, las tasas de flujo digestivo y enzimas secretadas. Por ejemplo, la concentración de bacterias en el estómago es relativamente pequeña (10 unidades formadoras de colonias (ufc)/g), aumentando a lo largo del tracto gastrointestinal hasta llegar a 10^7 ufc/g en el íleon y 10^{12} ufc/g en el colon (Rinninella *et al.*, 2019). Parece ser que en total el intestino humano contiene 10^{14} bacterias que representan 10 veces el número total de células humanas. Los genes de nuestro microbioma superan en número a los genes de nuestro genoma en una proporción de 150 a 1 (Zeb *et al.*, 2023).

El desarrollo de la microbiota intestinal comienza en el nacimiento (Rutayisire *et al.*, 2016), desempeñando un papel clave en la maduración del sistema inmune del huésped, incluyendo la protección contra patógenos y el aporte y absorción de nutrientes (Shreiner *et al.*, 2015; Kelly *et al.*, 2007).

La actividad de la microbiota es una necesidad fundamental para varias funciones de nuestro organismo, incluida la maduración de las células inmunitarias, la degradación y absorción de los alimentos, la producción de vitaminas, la protección contra patógenos y el comportamiento. Los microorganismos, una vez introducidos en el organismo, son capaces de liberar diversos productos metabólicos (postbióticos) que controlan el crecimiento de las células epiteliales, potencian o modulan el sistema inmunológico, afectan el desarrollo y la conducta cerebral (Blacher *et al.*, 2017; Tsilingiri & Rescigno, 2013).

Por estas razones, la microbiota debe ser retenida dentro del cuerpo. Esto tiene dos consecuencias principales: el organismo huésped tiene que hacer frente a estos microorganismos, evitando el establecimiento de inflamación e inmunidad destructiva. Y, por el contrario, la composición de la microbiota debe ser óptima para llevar a cabo todas estas funciones sin amenazar la salud del huésped (Rescigno, 2017).

La función principal del sistema inmunitario intestinal es controlar la exposición de las bacterias a los tejidos del huésped para prevenir fundamentalmente el impacto que puedan tener los patógenos en el organismo. Algunos autores han sugerido que las respuestas inmunes innatas y adaptativas influyen en la composición de las bacterias entéricas y en las alteraciones lumenales de la disminución de la diversidad bacteriana y la expansión de especies seleccionadas durante la inflamación por diversas causas (West, 2012).

MICROBIOTA BASAL

A pesar de que algunos autores definen la colonización bacteriana en el recién nacido como un fenómeno caótico (Koenig *et al.*, 2011), existe una serie de factores intrínsecos y extrínsecos que afectan el desarrollo y composición de la microbiota y las particularidades que hay que tener en cuenta. En efecto, la colonización bacteriana intestinal depende de diversos factores, entre los que se pueden citar el tipo de parto al nacimiento (vaginal o por cesárea) (Rutayisire *et al.*, 2016), la lactancia materna (natural o artificial) (Rautava & Walker, 2008; Isolauri *et al.*, 2019, Rio-Aige *et al.*, 2021), el hábitat en el que vive el recién nacido (zona rural, urbana) (Ege *et al.*, 2011), el contacto con distintos tipos de animales (mascotas), la situación nutricional de la madre antes y durante la gestación, así como la situación nutricional del padre previa a engendrar el futuro hijo/a, la toma de medicamentos por parte de la madre y el bebé durante la gestación y la lactancia (Redondo-Useros, 2020).

Al resultado que se obtiene a partir de este conjunto múltiple de factores se llama microbiota basal y se considera nuestra huella dactilar, única para cada persona (Rescigno, 2017). Por este motivo, no se puede hablar de una microbiota estándar, sino que partimos de dicha microbiota basal que durante la vida se va modificando o modulando de acuerdo con nuestro estilo de vida, asignándose más del 95% a cuatro filos principales: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria (Landman & Quevrain, 2015).

Además, hay una serie de factores intra e interindividuales (la genética, la edad, el género, la situación nutricional), por los que puede haber personas que ante una intervención nutricional o de estilo de vida respondan mejor o peor dependiendo de sus características particulares, como podría ser el caso de trastornos alimentarios y emocionales (Góralczyk-Bińkowska *et al.*, 2022).

Es bien sabido que la microbiota intestinal tiene mucho que ver con el estilo de vida, y en particular, su composición se relaciona muy estrechamente con la ingesta alimentaria (Redondo-Useros *et al.*, 2020; Moszak *et al.*, 2020; Beam *et al.*, 2021; Nova *et al.*, 2022). De hecho, la dieta interacciona con factores muy relevantes a tener en cuenta en los estudios de intervención, tanto para prevención como para tratamiento de las patologías crónicas no transmisibles a las que la población mundial está expuesta hoy en día con una alta prevalencia, como la obesidad y todas las enfermedades que de ella se derivan (diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, neurodegenerativas y diversos tipos de cáncer) y en las que se observa disbiosis bacteriana intestinal junto con alteraciones de la función intestinal (De la Serre *et al.*, 2010; Moszak *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2021).

CARACTERÍSTICAS DE LA LACTANCIA MATERNA

La primera alimentación del recién nacido es la lactancia materna o bien la lactancia artificial. De todos es conocido que los componentes de la lactancia materna contribuyen al desarrollo del sistema inmune con el fin de proteger al neonato en sus primeros meses de vida, influyendo en el establecimiento de su inmunocompetencia en el futuro. Dentro de los mecanismos de defensa, el inmunoglobuloma es una parte muy importante a tener en cuenta y que hasta ahora no se ha estudiado detenidamente, aunque se sabe que la concentración y el perfil de inmunoglobulinas (Ig) cambia durante el curso de la lactancia. En efecto, se conoce desde hace tiempo la presencia de IgA en la leche; sin embargo, hay poca información sobre la presencia de otras Igs, como la IgM, IgG y sus subtipos (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4), así como de IgE o IgD. La concentración y el perfil de Ig podría provocar cambios durante el curso de la lactancia, Sin embargo, se ha visto una gran variabilidad en los estudios realizados que limita la posibilidad de la existencia de un patrón claro establecido (Rio-Aige *et al.*, 2021).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda la lactancia exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, continuando después la lactancia materna con alimentación complementaria hasta los 2 años o más, según el deseo mutuo de la madre y el niño (WHO, 2021). Sin embargo, existe una gran variabilidad interindividual que se ha atribuido a la variación genética, la adiposidad materna y la nutrición, entre otros factores (Keikha *et al.*, 2017). Además, la composición de la leche materna varía dependiendo de las tomas duran-

te el día, y también, entre las madres (Bravi *et al.*, 2016; De la Garza Puentes, 2019). La primera forma de leche producida por las glándulas mamarias durante los primeros 2-4 días después del parto se denomina calostro, se produce en un volumen bajo (300-400 ml/día) y tiene niveles más altos de proteína, aunque proporciona menor cantidad de carbohidratos y de grasa que la leche materna madura. Además, el calostro es más rico en componentes inmunológicos (Igs, lactoferrina, leucocitos y oligosacáridos), lo que sugiere que sus funciones primarias son inmunológicas más que nutricionales (Ballar and Morrow, 2013; Sriraman, 2017). A partir de los días 4 y 5 después del parto, el calostro cambia a leche de transición, que se caracteriza por un mayor rendimiento del producto (500-800 mL/día) y por un menor aporte proteico y de contenido en Ig, acompañado por un incremento en lactosa, grasa y vitaminas hidrosolubles para conseguir las demandas del crecimiento. La leche materna madura permanece similar en su composición 6 semanas después del parto (Ballar and Morrow, 2013, Cacho and Lawrence, 2017). Mientras el 87% de la leche materna es agua, el 13% restante son componentes nutricionales y compuestos bioactivos que tienen funciones no nutricionales beneficiosas (Picciano, 2001), incluyendo fundamentalmente un amplio rango de factores antimicrobianos, microorganismos, citoquinas, hormonas, moléculas moduladoras del crecimiento, y enzimas digestivas, aunque las Igs son de especial relevancia para la protección y el desarrollo del sistema inmune del bebé (Martin *et al.*, 2016).

INFLUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE DIETA EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA

Existe en la actualidad una gran evidencia científica sobre el papel que ejerce la dieta como uno de los principales factores geográficos responsables de la microbiota intestinal con notables diferencias a través de los diversos países en todo el mundo (Yatsunenکو *et al.*, 2012). En particular, los hábitos alimentarios a largo plazo, que incluyen, no solo la composición específica de los nutrientes, sino también los horarios de las comidas y los comportamientos alimentarios, son capaces de generar cambios crónicos de mayor entidad en la microbiota intestinal que las intervenciones dietéticas cortas (Zhang *et al.*, 2018; Mitsou *et al.*, 2017; De Filippis *et al.*, 2016; Fernández-Navarro *et al.*, 2019). Cada vez hay más pruebas de que la dieta influye en la relación entre la microbiota intestinal y los resultados de salud individuales. La ingesta de nutrientes afecta a la composición de la comunidad microbiana intestinal.

tinal y proporciona metabolitos que influyen en la fisiología del huésped, por lo que tiene una acción privilegiada en las estrategias de prevención y tratamientos, algo que a veces los profesionales sanitarios no tienen en cuenta con la debida frecuencia que requiere.

Los patrones dietéticos, incluido el equilibrio de macronutrientes y los ciclos de alimentación/ayuno, que pueden manipularse con regímenes dietéticos basados en períodos de restricción calórica, influyen en la homeostasis intestinal a través de su impacto en el ecosistema microbiano. Los principales patrones dietéticos en todo el mundo son las dietas occidental, mediterránea y vegetariana, que difieren ampliamente en su composición de alimentos y nutrientes. De hecho, el estilo de vida occidental se caracteriza por altas cantidades de alimentos procesados ricos en grasas refinadas y azúcares, sal y proteínas (Myles, 2014), mientras que la dieta mediterránea, común a las poblaciones que viven alrededor de la cuenca del mar Mediterráneo, se compone principalmente de frutas, verduras, legumbres, frutos secos y aceite de oliva, junto con un consumo moderado de pescado y productos lácteos. Por último, las dietas vegetarianas excluyen el consumo de productos de origen animal como pescados, carnes y mariscos, y consisten principalmente en el consumo de alimentos enriquecidos con fibra y proteínas vegetales, junto con grasas saludables con alto contenido de ácidos grasos no saturados (Mujico *et al.*, 2013). La evidencia existente ha señalado las diferentes consecuencias sobre la salud derivadas de cada patrón dietético (Myles, 2014; Sofi *et al.*, 2013; Rinninella *et al.*, 2019), lo que eleva la necesidad de un estudio más profundo de sus nutrientes o ingredientes particulares, con el fin de determinar los efectos específicos sobre la composición de la microbiota intestinal.

En la misma línea, los ingredientes y aditivos prebióticos y probióticos presentes en los alimentos, así como el grado de procesamiento de los alimentos, tienen consecuencias sobre la microbiota intestinal y la respuesta del organismo, tanto en relación con el sistema inmune como sobre los parámetros metabólicos (Nova *et al.*, 2022).

La adquisición de conocimientos sobre estos aspectos, especialmente a través de un enfoque-ómico-integral, puede proporcionar la base para intervenciones nutricionales personalizadas dirigidas a evitar la disbiosis y contribuir a la prevención de las principales enfermedades crónico-degenerativas. A pesar de la gran cantidad de pruebas científicas que respaldan la relación entre los factores dietéticos y la composi-

ción y función de la microbiota intestinal, todavía queda mucha investigación por realizar para conocer a fondo cuales son los mecanismos subyacentes involucrados y su posible impacto. Faltan estudios longitudinales bien diseñados realizados en determinados grupos de población, cuyos patrones dietéticos puedan ser especialmente relevantes para su salud futura, como es el caso de los lactantes, las mujeres embarazadas o los deportistas (Nova *et al.*, 2022).

En este sentido, cada vez hay más tipos de dietas con mayor o menor evidencia científica cuya ingesta frecuente puede dar un giro importante a la composición de la microbiota intestinal, tanto a corto como a largo plazo (Arora and Bäckhed, 2016).

Se ha puesto de manifiesto cómo la dieta occidentalizada con un alto contenido de grasas saturadas y azúcares, pero muy baja en fibra, es capaz de producir una mayor abundancia de posibles bacterias oportunistas, así como de mecanismos a través de metabolitos y citoquinas de inflamación, que compiten con las bacterias beneficiosas y con los ácidos grasos de cadena corta, produciendo una disbiosis, con un riesgo importante de desarrollar las citadas enfermedades no transmisibles (Wastyk *et al.*, 2021).

Además, las dietas que contienen una alta cantidad de proteína incrementan especies de *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*, mientras que disminuyen las bacterias beneficiosas *Lactobacillus*, *Roseburia* y *Escherichia rectale*, lo que afecta profundamente la diversidad bacteriana en el microbioma intestinal (Beam *et al.*, 2021; Tomova *et al.*, 2019).

Hay un estudio muy interesante realizado en niños de dos países y con costumbres muy diferentes, como son Italia y Burkina Faso. Los italianos, consumiendo una dieta occidentalizada, pobre en fibra tenían una menor producción de ácidos grasos de cadena corta. Por el contrario, los niños africanos, con una dieta mucho más alta en fibra almidón resistente, tenían una microbiota enriquecida en *Bacteroidetes* y en los géneros *Prevotella* y *Xylanibacter*, siendo mucho más pobre en Firmicutes (De Filippo *et al.*, 2010).

Este tipo de dietas a base de plantas son además muy beneficiosas para tratamiento de las patologías crónicas relacionadas con el riñón. Así, el aumento en la ingesta de alimentos con fibra puede ser de gran valor para reducir las toxinas urémicas (Craig *et al.*, 2021), miti-

gando la acidosis metabólica y la lenta progresión de la enfermedad renal. Se han observado también efectos antiaterogénicos del aceite de oliva y, además, se ha indicado la menor biodisponibilidad del fósforo de las plantas en relación con el fósforo animal, lo que es interesante para controlar la hiperfosfatemia (Carrero *et al.*, 2020). Se ha sugerido que la restricción de alimentos vegetales como estrategia para prevenir la hiperpotasemia o la desnutrición debe individualizarse para evitar privar a los pacientes con enfermedad renal crónica de estos posibles efectos beneficiosos de las dietas con alto contenido de vegetales. De hecho, dichas dietas, no solo disminuyen el riesgo de enfermedad renal, sino el progreso de la enfermedad una vez instaurada con un mejor pronóstico (Wastyk, 2021).

OBESIDAD Y MICROBIOTA

En los pacientes obesos, hay un cambio significativo en la composición de la microbiota intestinal en comparación con los controles delgados y, en ratas, estas modificaciones se han ocasionado mediante la inducción de ingestas por dietas altas en grasa (DAG) (Redondo *et al.*, 2020). Además, el estado nutricional del huésped puede estar marcadamente influenciado por la composición y las actividades de la microbiota intestinal, ya que la proporción Bacteroidetes/Firmicutes parece estar disminuida en los individuos obesos y los ratones genéticamente obesos albergan un "microbioma obeso", con una elevada capacidad transferible de secuestro de energía (Nova *et al.*, 2016).

En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en ratas alimentadas con una DAG, observamos cambios en la microbiota fecal, con un aumento en todos los grupos de Firmicutes analizados, así como en el orden Enterobacteriaceas, junto con una disminución de *Bifidobacterium* spp. y del filo Bacteroidetes, asociándose este perfil con la aparición de un fenotipo obeso. Encontramos también una correlación significativa positiva entre el peso corporal con el filo Firmicutes y el grupo Clostridium XIVa, y negativa con el filo Bacteroidetes. La suplementación de la DAG con un compuesto derivado del ácido oleico (hidroxitirosol) contrarrestó la disbiosis intestinal inducida por la DAG, junto con una mejora del peso corporal. Estos datos respaldan el papel que desempeñan ciertos ácidos grasos insaturados como nutrientes interesantes relacionados con la prevención de la obesidad, incluso teniendo en cuenta una extrapolación directa del presente estudio a los humanos, podría seguir siendo cuestionable, debido a las diferencias en

la estructura del tracto digestivo y en la microbiota intestinal (Mujico *et al.*, 2013).

Existen datos que indican una conexión entre la actividad de la glucosidasa microbiana intestinal y la adiposidad en personas obesas. En el estudio EVASYON (Martínez-Gómez *et al.*, 2009), un proyecto multicéntrico y multidisciplinar, liderado por nuestro grupo de investigación, se midieron las actividades microbianas de la α -glucosidasa y la β -galactosidasa y se clasificaron los microorganismos que contenían β -galactosidasa marcada con fluorescencia (β GAL) en muestras fecales de ocho adolescentes delgados y trece obesos que siguieron un programa de restricción calórica controlada durante un año (Ruiz *et al.*, 2017).

La β -galactosidasa es un rasgo funcional que está expresado principalmente por miembros de *Blautia*, *Bacteroides*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter* y *Propionibacterium*. Sólo la restricción calórica a largo plazo es capaz de inducir cambios claros en la microbiota de los adolescentes obesos bajo la intervención llevada a cabo en este estudio. La restricción calórica a largo plazo indujo cambios significativos en la microbiota intestinal total y β GAL, reduciendo la proporción Firmicutes/Bacteroidetes y potenciando el crecimiento de microorganismos beneficiosos como *Bacteroides*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Clostridium* XIVa. Además, la estructura y composición de la comunidad β GAL en los obesos después de la restricción calórica a largo plazo fue muy similar a la de los adolescentes delgados. Sin embargo, a pesar de esta alta similitud composicional, el rendimiento metabólico microbiano fue diferente, dividido en dos estados metabólicos con un valor de índice de masa corporal de 25 (Ruiz *et al.*, 2017).

Nuestro estudio muestra que la restricción calórica es una potente fuerza ambiental que remodela la microbiota intestinal, aunque su rendimiento metabólico está relacionado con la adiposidad del huésped, lo que sugiere que la redundancia funcional y la plasticidad metabólica son propiedades fundamentales del ecosistema microbiano intestinal (Ruiz *et al.*, 2017).

ENFERMEDAD CELÍACA Y MICROBIOTA INTESTINAL

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía de base inmunitaria desencadenada en personas susceptibles al gluten que se encuentra como consecuencia del consumo de trigo, cebada y/o centeno. Las características histológicas de la EC son la atrofia de las vellosidades in-

testinales, hiperplasia de las células de las criptas y aumento del número de células intraepiteliales. Hasta la fecha, el gluten es el único factor medioambiental que se conoce como agente causal directo de la EC, y lógicamente, el único tratamiento es llevar una dieta sin gluten (Gianfrani *et al.*, 2005; Meresse *et al.*, 2009).

La composición de la microbiota intestinal también se ha relacionado con la EC. Las primeras asociaciones en pacientes con EC, no tratados y tratados se observaron bajo dietoterapia sin gluten. La disbiosis intestinal de los pacientes con EC se caracteriza por aumento en el número o en la proporción de *Bacteroides* spp. y reducción en las de *Bifidobacterium* spp. y *B. longum*, que no estaban completamente normalizadas después de la adherencia del paciente a una dieta sin gluten (Lupu *et al.*, 2023). El número de *Escherichia coli* y de estafilococos también es mayor en las heces y biopsias de pacientes con EC no tratados que en las de controles. No obstante, las diferencias se normalizaron después de la abstinencia del gluten. Los análisis de la prevalencia de especies bacterianas en las biopsias duodenales también revelaron una menor diversidad de especies de *Bacteroides* en pacientes no tratados y tratados con la dieta sin gluten, en comparación con los controles. Además, clones de *E. coli* aislados de pacientes con EC no tratados y tratados presentaban un mayor número de genes virulentos que los de niños sanos. Estos resultados indican que la disbiosis intestinal se asocia a la EC y que algunas de las alteraciones no solo son secundarias al medio inflamatorio de la fase activa de este desorden, sino que puede haber un papel prioritario junto con la genética y la ingesta de gluten en esta enfermedad (Pozo-Rubio *et al.*, 2012).

De hecho, se ha podido observar cómo la prevalencia de esta patología reside también en el modo de parto, ya que tienen más susceptibilidad a adquirir la enfermedad aquellos recién nacidos cuyo parto ha sido por cesárea. De hecho, la microbiota intestinal se correlaciona con las patologías en los bebés pretérmino, aunque todavía no está claro hasta qué punto los patrones y los factores de desarrollo del microbioma intestinal puedan afectar el progreso de la colonización (Cong *et al.*, 2016).

Asimismo, la lactancia materna podría afectar la inducción de tolerancia en los lactantes, debido tanto a la posible transferencia de pequeñas cantidades de gluten y anticuerpos IgA específicos del gluten a través de la leche materna como a la presencia de factores en la leche

materna que afectan la maduración y la respuesta del sistema inmunitario. Como se ha indicado previamente, la leche materna proporciona multitud de factores bioactivos, incluidos agentes antimicrobianos y antiinflamatorios, enzimas, hormonas y factores de crecimiento, muchos de los cuales están involucrados en la maduración intestinal y el desarrollo de la salud innata y antiinflamatoria del bebé (Akobeng *et al.*, 2006).

ESTILO DE VIDA Y MICROBIOTA

Dentro de lo que supone nuestro estilo de vida, la dieta, los diversos nutrientes, compuestos bioactivos e ingredientes añadidos (del Pozo *et al.*, 2022) tienen lógicamente un papel primordial, pero sin olvidar también la actividad física, la hidratación, el tipo de bebidas que ingerimos con regularidad, así como la gestión emocional, en lo que está muy implicado el sueño y el estrés (Redondo *et al.*, 2020).

En relación con las bebidas alcohólicas fermentadas (fundamentalmente vino, cerveza, sidra), se desconoce con claridad cuál es su contribución a la composición de la microbiota intestinal. No obstante, parece que los microorganismos intestinales podrían utilizar compuestos presentes en la cerveza. Por este motivo, nos planteamos realizar un estudio para explorar posibles asociaciones entre un consumo moderado de cerveza, la composición de la microbiota y el perfil de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (González-Zancada *et al.*, 2020).

Para este estudio se seleccionaron setenta y ocho sujetos a partir de una cohorte de 261 adultos sanos sobre la base de su patrón de consumo de alcohol. Se compararon dos grupos: (1) abstemios o consumo ocasional (ABS) ($n = 44$; $<1,5$ g/día de alcohol) y (2) consumo de cerveza 70% del alcohol ingerido total (CERVEZA) ($n = 34$; 200 a 600 mL 5% vol. cerveza/día; <15 mL 13% vol. vino/día; <15 mL 40% vol. licores/día). Se analizó la composición de la microbiota intestinal (secuenciación del gen ARNr 16S), así como la concentración de AGCC en muestras fecales. No se encontraron diferencias en la diversidad α y β entre los grupos. La abundancia relativa de bacterias intestinales mostró que Clostridiaceae fue menor ($p = 0,009$), mientras que la de Blautia y Pseudobutyrvibrio fue mayor ($p = 0,044$ y $p = 0,037$, respectivamente) en el grupo de CERVEZA en relación con el grupo ABS. Además, Alkaliphilus, en hombres, mostró menor abundancia en CERVEZA que en ABS ($p = 0,025$). El ácido butírico fue mayor en CERVEZA que en

ABS ($p = 0,032$), y se correlacionó con la abundancia de *Pseudobutyri-vibrio*. En conclusión, los cambios observados en unos pocos taxones, y la mayor concentración de ácido butírico en los consumidores de cerveza frente a los abstemios, podrían sugerir un efecto potencialmente beneficioso del consumo moderado de cerveza sobre la salud intestinal (González-Zancada *et al.*, 2020).

BENEFICIOS GENERALIZADOS DE LA RESTRICCIÓN ALIMENTARIA

Los relojes moleculares están presentes en casi todas las células para anticipar los cambios diarios recurrentes y predecibles, como la disponibilidad rítmica de nutrientes, y para adaptar las funciones celulares en consecuencia. Al mismo tiempo, las vías de detección de nutrientes pueden responder a un desequilibrio agudo de nutrientes y modular y orientar el metabolismo para que las células puedan adaptarse de manera óptima a una disponibilidad cada vez menor o creciente de nutrientes (Nova *et al.*, 2022).

Los ritmos circadianos del organismo están coordinados por ritmos conductuales como los ciclos de actividad-descanso y alimentación-ayuno para orquestrar temporalmente una secuencia de procesos fisiológicos con el fin de optimizar el metabolismo. La investigación básica sobre los ritmos circadianos se ha centrado en gran medida en el funcionamiento del oscilador circadiano molecular autosuficiente, mientras que la investigación en ciencias de la nutrición ha aportado información sobre las respuestas fisiológicas a la privación calórica o a macronutrientes específicos (Romani-Pérez *et al.*, 2021).

La integración de estos dos campos en nuevos conceptos prácticos en el momento de la ingesta de alimentos ha desembocado en la práctica emergente de la alimentación restringida en el tiempo. En este paradigma, la ingesta calórica diaria se restringe a una ventana constante de 8 a 12 h, lo que se ha comprobado que puede tener beneficios generalizados en múltiples sistemas de órganos (Chaix *et al.*, 2019).

La alteración crónica del ritmo circadiano es un factor de riesgo para las enfermedades metabólicas. Los estudios en modelos animales (moscas, ratones, ratas) y los estudios emergentes en humanos muestran que la alimentación restringida en el tiempo protege los tejidos de las alteraciones metabólicas. La alimentación restringida en el tiempo también puede beneficiar la salud del cerebro y podría retrasar el desarrollo

de enfermedades neurodegenerativas, desarrolladas como consecuencia de un exceso de tejido adiposo (Frank *et al.*, 2021).

CONCLUSIONES

Como conclusiones generales, es interesante citar las siguientes:

- 1) La microbiota intestinal ejerce un alto impacto en el estado nutricional y la salud del huésped a través de la modulación del sistema inmune.
- 2) Las dietas con alto contenido en vegetales, ricas en fibra, minerales, vitaminas y compuestos bioactivos pueden ejercer un importante papel en el microambiente intestinal favoreciendo una composición beneficiosa de la microbiota, así como una funcionalidad adecuada.
- 3) Es muy importante recordar que debemos nutrirnos saludablemente porque estaremos también nutriendo apropiadamente nuestros microorganismos.
- 4) Son necesarios muchos más estudios para demostrar qué alimentos y grupos de alimentos pueden ser los más saludables para conseguir bajar la prevalencia de las enfermedades no transmisibles.
- 5) Sin embargo, es necesario ahondar en el estudio del estilo de vida, ya que determinados factores, como la actividad física, el ejercicio, el estrés, la calidad y cantidad de sueño, el tabaquismo, el alcohol consumido, entre otros, es fundamental para asentar una microbiota lo más productiva posible y beneficiosa para la salud del organismo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med.* 2016;280(4):339-349. doi: 10.1111/joim.12508. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071815.
- [2] Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006;91(1):39-43.
- [3] Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin N Am.* 2013;60:49-74.

- [4] Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients* 2021;13: 2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>
- [5] Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, Elinav E. Microbiome modulated metabolites at the interface of host immunity. *J Immunol.* 2017;198:572-580.
- [6] Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2016;104: 646–662.
- [7] Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol.* 2017;8: 584.
- [8] Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Sep;16(9):525-542. doi: 10.1038/s41581-020-0297-2.
- [9] Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annu Rev Nutr* 2019;Aug 21;39:291-315. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124320. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31180809; PMCID: PMC6703924.
- [10] Cong X, Xu W, Janton S, Henderson WA, Matson A, *et al.* (2016) Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: impacts of feeding and gender. *Plos One* 11(4): e0152751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152751>
- [11] Craig WJ, Mangels AR, Fresán U, Marsh K, Miles FL, Saunders AV, Haddad EH, Heskey CE, Johnston P, Larson-Meyer E *et al.* The safe and effective use of plant-based diets with guidelines for health professionals. *Nutrients* 2021;13:4144. <https://doi.org/10.3390/nu13114144>
- [12] De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, I Serrazanetti D, Di Cagno R, Ferrocino I, Lazzi C, *et al.* High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016; 65:1812-1821. doi:10.1136/gutjnl-2015-309957.

- [13] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 17;107(33):14691-6. doi: 10.1073/pnas.1005963107. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20679230; PMCID: PMC2930426.
- [14] De la Garza Puentes A, Martí Alemany A, Chisguano AM, Montes Goyanes R, Castellote AI, Torres-Espínola FJ, García-Valdés L, Escudero M, Segura MT, Campoy C *et al*. The effect of maternal obesity on breast milk fatty acids and its association with infant growth and cognition-the PREOBE study. *Nutrients* 2019; 11:2154.
- [15] De la Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Aug; 299 (2):G440-8. doi: 10.1152/ajpgi.00098.2010. Epub 2010 May 27. PMID: 20508158; PMCID: PMC2928532.
- [16] del Pozo S, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A. Potential Effects of sucralose and saccharin on gut microbiota: a review. *Nutrients* 2022;14:1682.
<https://doi.org/10.3390/nu14081682>
- [17] Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449(7164):811-818.
- [18] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E; GA-BRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):701-9. doi: 10.1056/NEJMoa1007302. PMID: 21345099.
- [19] Fernández-Navarro T, Díaz I, Gutiérrez-Díaz I, Rodríguez-Carrio J, Suárez A, de los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, Salazar N, González S. Exploring the interactions between serum free fatty acids and fecal microbiota in obesity through a machine learning algorithm. *Food Res Int* 2019;121:533-541. doi:10.1016/j.foodres.2018.12.009.

- [20] Frank J, Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions and intermittent fasting in obesity. *Nutrients*. 2021 Feb 10;13(2):584. doi: 10.3390/nu13020584. PMID: 33578763; PMCID: PMC7916460.
- [21] Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunology Letters* 2005;99 (2):141-145.
- [22] González-Zancada N, Redondo-Useros N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A, Nova E. Association of moderate beer consumption with the gut microbiota and SCFA of healthy adults. *Molecules*. 2020 Oct 17;25(20):4772. doi: 10.3390/molecules25204772. PMID: 33080809; PMCID: PMC7587552.
- [23] Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci* 2022 Sep 24;23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245. PMID: 36232548; PMCID: PMC9570195.
- [24] Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent fasting improves cardiometabolic risk factors and alters gut microbiota in metabolic syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 Jan 1;106(1):64-79. doi: 10.1210/clinem/dgaa644. PMID: 33017844.
- [25] Isolauri E, Rautava S, Salminen S, Collado MC. Early-life nutrition and microbiome development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019;90:151-162. doi: 10.1159/000490302. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30865983.
- [26] Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and micronutrients of human milk composition: are they related to maternal diet? a comprehensive systematic review. *Breastfeed Med*. 2017 Nov;12(9):517-527. doi: 10.1089/bfm.2017.0048. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880568.
- [27] Kelly D, King T, Aminov R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. *Mutat Res*. 2007 Sep 1;622(1-2):58-69. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.03.011. Epub 2007 Apr 6. PMID: 17612575.
- [28] Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad*

Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-85. doi: 10.1073/pnas.1000081107. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20668239; PMCID: PMC3063592.

- [29] Landman C, Quevrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne* 2015;37(6):418-423.
- [30] Lupu VV, Trandafir LM, Raileanu AA, Mihai CM, Morariu ID, Starcea IM, Mocanu A, Butnariu LI, Stoleriu G, Salaru DL, Chisnoiu T, Munteanu D, Mitrofan C, Lupu A. advances in understanding the human gut microbiota and its implication in pediatric celiac disease-a narrative review. *Nutrients*. 2023 May 27;15(11):2499. doi: 10.3390/nu15112499. PMID: 37299462; PMCID: PMC10255898.
- [31] Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 2016; 8:279.
- [32] Martinez-Gomez D, Gomez-Martinez S, Puertollano MA, Nova E, Wärnberg J, Veiga OL, Martí A, Campoy C, Garagorri JM, Azcona C, Vaquero MP, Redondo-Figuero C, Delgado M, Martínez JA, Garcia-Fuentes M, Moreno LA, Marcos A; EVASYON Study Group. Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study. *BMC Public Health*. 2009 Nov 15;9:414. doi: 10.1186/1471-2458-9-414. PMID: 19912668; PMCID: PMC2779817.
- [33] Meresse B, Ripoche J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunology* 2009;2 (1): 8-23.
- [34] Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br. J Nutr*. 2017;117:1645-1655. doi:10.1017/S0007114517001593.
- [35] Moszak M, Szulinska M, Bogdanski P. You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—A review. *Nutrients* 2020;12:1096. <https://doi.org/10.3390/nu12041096>

- [36] Mujico JR, Baccan GC, Gheorghe A, Díaz LE, Marcos A. Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *Br J Nutr*. 2013 Aug;110(4):711-20. doi: 10.1017/S0007114512005612. Epub 2013 Jan 10. PMID: 233 02605.
- [37] Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the western diet on immunity. *Nutr J* 2014;13:61. doi:10.1186/1475-2891-13-61.
- [38] Nova E, Gómez-Martínez S, González-Soltero R. The influence of dietary factors on the gut microbiota. *Microorganisms* 2022; 10:1368. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071368>
- [39] Nova E, Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. The role of probiotics on the microbiota: effect on obesity. *Nutr Clin Pract* 2016 Jun;31(3):387-400. doi: 10.1177/0884533615620350. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26869611.
- [40] Picciano, M.F. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin N Am* 2001;48:53-67.
- [41] Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, Marcos A, Sanz Y. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:654143. doi: 10.1155/2012/654143. Epub 2012 Sep 11. PMID: 23008734; PMCID: PMC3447214.
- [42] Rautava S, Walker WA. Academy of breastfeeding medicine founder's lecture 2008: breastfeeding-an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med*. 2009 Mar;4(1):3-10. doi: 10.1089/bfm.2009.0004. PMID: 19292608; PMCID: PMC2932545.
- [43] Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. *Nutrients*. 2020 Jun 15;12(6):1776. doi: 10.3390/nu12061776. PMID: 32549225; PMCID: PMC7353459.
- [44] Rescigno M. The microbiota revolution: Excitement and caution. *Eur J Immunol*. 2017 Sep;47(9):1406-1413. doi: 10.1002/eji.201646576. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28675439.
- [45] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota

composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

- [46] Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients* 2019, 11. doi:10.3390/nu11102393.
- [47] Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado MC, Rodríguez-Lagunas MJ, Pérez-Cano FJ. The breast milk immunoglobulinome. *Nutrients*. 2021 May 26;13(6):1810. doi: 10.3390/nu13061810. PMID: 34073540; PMCID: PMC8230140.
- [48] Romani-Pérez M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, Liébana-García R, Olivares M, Sanz Y. The microbiota and the gut-brain axis in controlling food intake and energy homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021 May 29;22(11):5830. doi: 10.3390/ijms22115830. PMID: 34072450; PMCID: PMC8198395.
- [49] Ruiz A, Cerdó T, Jáuregui R, Pieper DH, Marcos A, Clemente A, García F, Margolles A, Ferrer M, Campoy C, Suárez A. One-year calorie restriction impacts gut microbial composition but not its metabolic performance in obese adolescents. *Environ Microbiol*. 2017 Apr;19(4):1536-1551. doi: 10.1111/1462-2920.13713. PMID: 28251782.
- [50] Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016 Jul 30;16(1):86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0. PMID: 27475754; PMCID: PMC4967522.
- [51] Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69–75.
- [52] Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health. *BioFactors* 2013, 39, 335–342. doi:10.1002/biof.1096.
- [53] Sriraman, N.K. The nuts and bolts of breastfeeding: anatomy and physiology of lactation. *Curr Probl Pediatr Adolesc. Health Care* 2017;47:305-310.

- [54] Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front. Nutr.* 2019; 6:47. doi: 10.3389/fnut.2019.00047.
- [55] Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes* 2013;4:101-107.
- [56] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449(7164):804-810.
- [57] Wastyk HA, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, *et al.* Gut microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021 August 05; 184(16): 4137-4153.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.019.
- [58] West NP, Pyne DB, Cripps AW, Christophersen CT, Conlon MA, Fricker PA. Gut balance, a synbiotic supplement, increases fecal *Lactobacillus paracasei* but has little effect on immunity in healthy physically active individuals. *Gut Microbes.* 2012;3:221-227.
- [59] World Health Organization. 10 facts on breastfeeding. Available online: <https://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/facts/en/> (accessed on 1 January 2021).
- [60] Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227. doi:10.1038/nature11053.
- [61] Zeb F, Osaili T, Obaid RS, Naja F, Radwan H, Cheikh Ismail L, Hasan H, Hashim M, Alam I, Sehar B, Faris ME. Gut microbiota and time-restricted feeding/eating: a targeted biomarker and approach in precision nutrition. *Nutrients.* 2023 Jan 4;15(2):259. doi: 10.3390/nu15020259. PMID: 36678130; PMCID: PMC9863108.
- [62] Zhang C, Björkman A, Cai K, Liu G, Wang C, Li Y, Xia H, Sun L, Kristiansen K, Wang J, Han J, Hammarström L, Pan-Hammarström Q. Impact of a 3-months vegetarian diet on the gut microbiota and immune repertoire. *Front Immunol.* 2018 Apr 27;9:908. doi: 10.3389/fimmu.2018.00908. PMID: 29755475; PMCID: PMC5934425.

**PLEURONEUMONÍA PORCINA:
ESTUDIOS REALIZADOS EN LA FESC**

**DISCURSO DE INGRESO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE
EXTRANJERA**

ILMA. SRA. DRA. D.^a SUSANA ELISA MENDOZA ELVIRA
17 de abril de 2023

**PRESENTACIÓN DE LA DRA. SUSANA ELISA MENDOZA ELVIRA POR EL
EXCMO. SR. DR. D. ARTURO RAMÓN ANADÓN NAVARRO**
Académico de Número y Presidente de la RACVE

Excelentísimos e Ilustrísimos señoras y señores académicos,
Autoridades,
Señoras y señores,
Queridos amigos.

Constituye para mí un honor haber recibido de la Junta de Gobierno de nuestra Real Academia de Ciencias Veterinarias de España (RACVE) el encargo de llevar a cabo la *laudatio* de la Ilma. Sra. D.^a

Susana Elisa Mendoza Elvira en su toma de posesión como Académica Correspondiente Extranjera de esta corporación.

La Dra. Susana E. Mendoza Elvira nació en Ciudad de México el 23 de febrero de 1962. Cursó la Licenciatura en Química, Farmacia y Biología (QFB), la Maestría en Ciencias, becada por el CONACYT, y el Doctorado en Ciencias en el que obtuvo mención honorífica (ambas en el área Microbiología) por la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (FESC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En 1992 realizó una estancia de formación en el ámbito de la virología como becaria por la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (FESC) en los laboratorios del *Central Veterinary Institute* (CDI) Lelystad (Holanda). Posteriormente realizó estudios de postdoctorado como becaria de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM en el Departamento de Clínica y Ciencias de la Población en la Universidad de Minnesota, *College of Veterinary Medicine* (1999-2000) en la que trabajó con el célebre Dr. Carlos Pijoan con el que ha mantenido colaboración en publicaciones científicas, y en la Universidad de Illinois Urbana-Champaign como *Visiting-Professor en el College of Veterinary Medicine*, Departamento de Patobiología (2005-2006).

La Prof.^a Susana Mendoza ha seguido toda la escala de profesorado iniciándose en 1985 como Ayudante de Profesor B. Actualmente es Profesora de Carrera Titular “C” de la UNAM y permanente desde 2002. Pertenecer como miembro al Sistema Nacional de Investigadores (SNI), y cuenta con el reconocimiento PRIDE, nivel D máxima evaluación en la UNAM siendo Investigador Nacional I, desde el año 2020 habiendo sido candidata a investigador en 1990. El PRIDE es un “Programa de Estímulos al Desempeño” del Personal Académico de Tiempo Completo, que tiene como objetivo reconocer la labor de los académicos de tiempo completo que hayan realizado sus actividades de manera sobresaliente.

Con relación a la docencia, la Prof.^a Mendoza ha impartido cursos en la Licenciatura de Química, Farmacia y Biología (QFB) y en el grado de Bioquímica Diagnóstica (BQD) (con la asignatura de Virología Diagnóstica). Ha enseñado en la maestría en Microbiología (Virología Veterinaria y trabajos de Investigación), en la maestría en Ciencias de la Producción y Salud Animal (virología comparada y aplicada; microbiología aplicada a las enfermedades del cerdo; microbiología molecular aplicada, microbiología e inmunología (bacteriología aplicada), y diagnóstico de enfermedades bacterianas. Además, ha preparado mate-

riales didácticos diversos como: libros o manuales, capítulos de libros, presentaciones, apuntes, y videos, entre otros). La Dra. Susana Mendoza durante 35 años ha organizado el ciclo de conferencias sobre “Enfermedades virales en los humanos y en animales” de gran aceptación por la comunidad universitaria. La Dra. Susana Mendoza ha impartido cursos en diferentes universidades de la República Mexicana, en particular por intercambio académico en las Universidades Autónomas de Chihuahua y de Chiapas. Hay que destacar también que la Prof.^a Susana Mendoza ha ocupado distintos cargos académicos-administrativos y participado en la revisión de planes de estudio de grados en que ha estado responsabilizada en su docencia.

La Dra. Susana Mendoza ha dedicado mucho esfuerzo en la participación en Congresos Nacionales e Internacionales de su especialidad, presentando comunicaciones y ponencias relacionadas con su línea de investigación. Tiene unas 340 comunicaciones y ponencias a congresos nacionales e internacionales. En la participación de congresos destacan que más de 200 participaciones están en libros de abstracts y/o libros proceedings como es el caso de la *International Pig Veterinary Society*. Ha impartido más de 100 conferencias en diferentes cursos o foros, tanto nacionales como internacionales en otras Universidades.

La Prof.^a Susana Mendoza ha dirigido tesis de los grados de Química, Farmacia y Biología (QFB), de Médico Veterinario Zootecnista, y de Bioquímica Diagnostica (BQD); tesis de Maestría en Microbiología, y en Ciencias en Producción y Salud Animal, y tesis de doctorado. Además, ha formado parte del Comité Tutorial en las tesis de maestría en Ciencias en Producción y Salud Animal.

Su producción científica es elogiada pues ha publicado un total de 56 trabajos en revistas nacionales con arbitraje, y 60 artículos de investigación en revistas incluidas en el SCI en revistas pertenecientes a la especialidad de microbiología, virología e inmunología. La Dra. Mendoza es revisora técnica de diferentes libros y miembro del panel de revisores de la Revista Veterinaria México OA (publicación digital de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la UNAM), y de la Revista *Vaccine*, de la editorial Elsevier.

Ha participado como investigadora principal en proyectos de investigación con financiación competitiva tales como los proyectos PADED-doctorado, proyectos del consejo nacional de humanidades, ciencias y tecnologías (CONAHCYT), proyectos del programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnología (PAPIIT), DGAPA-

UNAM, siendo además responsable de la cátedra-PACIVE-PIAPI y de las cátedras de Investigación en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (FESC). Además, cuenta con varios proyectos financiados por la industria farmacéutica (Schering, Boehringer-Ingelheim, Avimex, Intervet) y por la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SAGARPA). La Dra. Mendoza ha publicado dos capítulos de libro publicados por la editorial McGraw Hill (2004) y capítulos en memorias o libros (Editorial: FESC o asociaciones profesionales). La Dra. Mendoza ha publicado libros, manuales editados por la FESC y libros en CD.

La Dra. Susana Mendoza ha organizado cursos, simposios y eventos en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (FESC) y congresos nacionales de la Asociación de Veterinarios Especialistas en Cerdos (Ixtapa Veracruz, Querétaro), entre otros.

La Prof.^a Mendoza ha participado como miembro de los paneles de evaluación académica en diferentes Universidades Nacionales. Es miembro del panel de evaluación del Instituto Tecnológico y Universidades en Costa Rica, miembro de la Comisión permanente de ingreso, permanencia y egreso del Programa de Maestría y Doctorado en Producción Animal, miembro evaluador de proyectos INIFAP-Produce (Instituto Nacional de investigaciones forestales, agrícolas y pecuarias). Miembro del comité de salud en Producción Porcina de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) y Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER), es evaluadora de proyectos del CONACyT en sus diferentes categorías, evaluadora de cátedras, y miembro de la Comisión del PRIDE (2001-2003 y 2003-2005).

En relación a su capacidad formativa de profesores e investigadores ha sido muy importante. En especial en la formación de estudiantes, como responsable de servicio social desde 1993, ha tenido más de 220 estudiantes de química, farmacia y bioquímica (QFB), química (Q), IA, licenciatura de bioquímica diagnóstica (BQD), medicina veterinaria y zootecnia, y de medio superior y otras Universidades. Ha participado en diferentes Comités, en exámenes de candidatura y de grado del posgrado en Producción de Salud Animal y en el Programa de Ciencias Químicas.

Posee cuatro patentes otorgadas por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), dos en 2008, una en 2014 y una en 2021.

A la Prof.^a Mendoza le han sido otorgadas diferentes distinciones tales como la Medalla “Gabino Barreda” en su Maestría y el Diploma de Aprovechamiento y Mención Honorífica en su Doctorado. “Mejores Trabajos de Sanidad Animal” otorgado por la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos (AMVEC), y “Mejor Trabajo” concedido por la Academia de Químicos-Cosmetólogos de Argentina. Mención Honorífica en el premio CANIFARMA durante cuatro ocasiones, en el área de Veterinaria. Primer Lugar Premio “Gustavo Baz Prada” por el servicio social en el área de investigación, Primer Lugar al mejor trabajo científico CANIPEC. Premio Jabalí Plateado, por la trayectoria profesional-2006 otorgado por el AMVEC-Estado de México. En el 2007 el AMVEC Nacional a través del Comité de Expresidentes, se otorgó el premio “Jabalí Dorado” Máxima Presea a Nivel Nacional por la trayectoria profesional, en el área de cerdos. Premio *Sus scrofa* al mejor trabajo de investigación AMVEC Nacional (2008). Reconocimiento “Sor Juana Inés de la Cruz” por el desempeño en la docencia, investigación y difusión, otorgado por el rector de la UNAM Dr. José Narro Robles, marzo 2009, entre otros muchos más.

El nombre de "Dra. Susana Mendoza Elvira" ha sido asignado al laboratorio del Centro Bachillerato Tecnológico de Huehuetoca (México).

Visitante distinguida como participante de la UNAM, otorgada por la municipalidad de la muy noble y muy leal ciudad de Santiago de los Caballeros, hoy la antigua Guatemala (abril, 2011). Miembro de la Comisión Dictaminadora de Ciencias Biológicas en dos ocasiones. Miembro del Consejo Académico de Área de Ciencias Biológicas y de la Salud (CAAByS). Miembro de la Comisión Dictaminadora de Ciencias Agrícolas. Miembro de la Comisión Dictaminadora Ciencia Aplicadas de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, Miembro de la Comisión del PRIDE en la FMVZ-CU. Consejera Universitaria-UNAM (2017-2021).

Miembro numerario de la Academia Veterinaria Mexicana (2000) y actualmente Académica Emérita.

En cuanto a su discurso de entrada sobre “Pleuroneumonía porcina: Estudios realizados en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan (FESC)”. Señalaré, que la enfermedad respiratoria altamente contagiosa pleuroneumonía porcina (PP), de distribución mundial sigue

siendo un problema de sanidad animal en México. Caracterizada por un comienzo rápido, una evolución corta y una alta morbilidad y mortalidad, afecta sustancialmente al rendimiento productivo de los cerdos principalmente a cerdos destetados o de engorde. En esta sesión nos va a presentar datos sobre el agente etiológico, características generales y morfológicas, biovariedades o biotipos en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, especies susceptibles, distribución geográfica, factores de virulencia, daño e interacción entre las toxinas RXT (repeat in toxin) y las células diana y los tejidos, epidemiología, aspectos clínicos, técnicas de diagnóstico, diagnóstico de laboratorio, y tratamiento y control de la enfermedad. Hace hincapié en que el exceso de uso de antibióticos en las premezclas medicamentosas es un problema para la identificación de *A. pleuropneumoniae*, el serotipo 1 continua siendo el más virulento, de ahí que sus trabajos de investigación estén enfocados en esta área, para contribuir al diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad.

Termino esta *Laudatio* expresando mi calurosa bienvenida y felicitación a nuestra nueva académica correspondiente extranjera Prof.^a Dra. Susana Mendoza que considero es acreedora de esta distinción por sus relevantes méritos científicos y profesionales.

He dicho.

**INTERVENCIÓN DE LA ILMA. SRA. DRA. D^a.
SUSANA MENDOZA ELVIRA¹**

RESUMEN

La Pleuroneumonía Porcina (PP), sigue siendo un problema de salud animal en México, el exceso de uso de antibióticos en las premezclas, es un problema para la identificación de este microorganismo,

¹ Coautor: Abel Ciprian Carrasco (Departamento de Ciencias Biológicas, Sección de Salud Humana y Animal y Posgrado en Producción y Salud Animal y Maestría en Medicina Veterinaria y Zootecnia. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, correo electrónico: seme_6@yahoo.com.mx, abelci-prian@comunidad.unam.mx)

el serotipo 1 continúa siendo el más virulento, de ahí que nuestros trabajos de investigación estén enfocados en esta área, para contribuir al diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad. Las investigaciones del grupo de trabajo por el momento cuentan con tres patentes, un premio de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) del área veterinaria, además de artículos publicados, así como la formación de alumnos graduados a nivel Licenciatura (Pregrado) y Posgrado.

Palabras clave: Pleuroneumonía porcina, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, enfermedad respiratoria, ganado porcino.

SUMMARY

Porcine Pleuropneumonia (PP) continues to be an animal health problem in Mexico, the excessive use of antibiotics in premixes is a problem for the identification of this microorganism, serotype 1 continues to be the most virulent, so our research works are focused on this area, to contribute to the diagnosis, treatment, and control of the disease. The research of the working group now has three patents, an award from the National Chamber of the Pharmaceutical Industry (CANIFARMA) in the veterinary field, in addition to published articles, this research contributes to the training of students and thus obtain graduates programs.

Keywords: Porcine Pleuropneumonia, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, respiratory disease, pig cattle.

1. INTRODUCCIÓN

La Pleuroneumonía Porcina (PP) es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa, a menudo fatal, que afecta a cerdos destetados o de engorde y la infección de los pulmones con *Actinobacillus pleuropneumoniae* causa pleuritis fibrinosa y neumonía con infartos característicos.¹

2. AGENTE ETIOLÓGICO

Actinobacillus pleuropneumoniae es el agente etiológico de la pleuroneumonía en cerdos. El nombre *Haemophilus pleuropneumoniae* fue dado al organismo y transferido al género *Actinobacillus* y designado como *A. pleuropneumoniae*, esto después de realizar estudios de

homologación ácido desoxirribonucleico (ADN) ya que se demostró la relación cercana de *H. pleuropneumoniae* con *Actinobacillus lignieresii*.^{2, 3} Los organismos parecidos a *Pasteurella haemolytica*, fueron los agentes causales de la pleuroneumonía necrosante y fueron considerados como biotipos independientes de la nicotinamida adenin dinucleotico (NAD) del *A. pleuropneumoniae*.⁴ y que después se reconoció como *A. pleuropneumoniae* biotipo 2 o biovariedad II.

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y MORFOLÓGICAS

El agente etiológico es *A. pleuropneumoniae*, es un microorganismo pequeño, no móvil, pleomórfico, bacilo encapsulado, anaerobio facultativo. No crece en agar MacConkey. La temperatura óptima de crecimiento es 37°C.⁵

Desde el punto de vista morfológico, es una bacteria que se presenta en el microscopio óptico como pequeños cocobacilos pleomórficos (0.5-1x1-2 µm), Gram negativos, son fermentativos, hemolíticos e inmóviles,³ aunque otros estudios muestran que presenta un flagelo compuesto de una proteína de 65 kDa, que le proporciona motilidad.⁶ Posee una membrana externa en donde se incluye el lipopolisacarido (LPS) y proteínas de membrana externa. La cápsula, que se relaciona con la patogénesis. Requiere del factor V (NAD) para crecer, es muy lábil en el medio ambiente, en el laboratorio no sobrevive más de ocho a diez días en caldo a temperatura ambiente (independientemente de la suplementación o no con NAD) y a la temperatura de 4°C, la supervivencia solo llega a los 18 días. Es destruido por la mayoría de los desinfectantes, especialmente los derivados de cloro.²

4. BIOVARIEDADES O BIOTIPOS EN *A. PLEUROPNEUMONIAE*

Basados en el requerimiento del factor V, las cepas de *A. pleuropneumoniae* pueden ser divididas en: biovariedad I: que son NAD dependientes⁷ y biovariedad II: que son NAD independientes.⁸ La serotipificación está basada principalmente en los polisacáridos capsulares y los LPS de la pared celular. Todos los serotipos de *A. pleuropneumoniae* pueden ser severos e incluso ocasionar la muerte en cerdos, hay indicaciones que la virulencia es variable. La virulencia parece estar relacionada al biotipo o serotipo y de acuerdo a esto se agrupan en: virulentos y menos virulentos. Se han realizado experimentos y observaciones confiables de la infección proveen evidencias de que el biotipo II

es menos virulento que el biotipo I. También indican que dentro del biotipo I, los serotipos 1, 5a, 5b, 9 y 10 son más virulentos.^{9, 10, 11} Hoy en día, se conocen 19 serovares de *A. pleuropneumoniae*, que difieren en su composición de polisacárido capsular. Diferentes serotipos/biovars son predominantes en diferentes países; sin embargo, se han informado cambios temporales en la distribución geográfica de los serovares. La evaluación de la virulencia de las cepas y la caracterización de su perfil antigénico es un desafío diagnóstico, especialmente cuando se pueden presentar múltiples serovares en una granja y también dentro de un cerdo en forma individual.^{12, 13}

5. ESPECIES SUSCEPTIBLES

Solo los animales pertenecientes a la especie *Sus scrofa*, a saber, jabalíes, cerdos domésticos y salvajes, son infectados por *A. pleuropneumoniae*, probablemente debido a la necesidad de algunos factores específicos del hospedero.¹⁴

6. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La pleuroneumonía es una de las enfermedades bacterianas más importantes del tracto respiratorio de los cerdos, producida por diferentes serotipos de *A. pleuropneumoniae*. En los Estados Unidos y Canadá, la enfermedad clínica es relativamente fácil de controlar, pero en América Latina y en países europeos, aún es un gran problema.¹⁴ Su importancia es que puede causar neumonía que resulta en la muerte del animal, la enfermedad clínica puede conllevar a la enfermedad crónica o subclínica, causando pérdidas por muerte, reducción en la producción y el incremento en los costos de medicación o vacunación. Para los clínicos la pleuroneumonía es un problema ya que los animales pueden ser tratados con antimicrobianos efectivos contra el microorganismo, pero no pueden responder por la severidad y por su naturaleza de las lesiones iniciales. Las pjaras pueden estar infectadas subclínicamente sin presentar episodios evidentes del padecimiento y con ausencia de lesiones sugestivas en el rastro. Esto sucede frecuentemente en hatos convencionales que pueden ser infectados simultáneamente, no solo con serotipos de baja patogenicidad sino también con serotipos de alta patogenicidad. En estos casos, los brotes pueden aparecer súbitamente en la presencia de enfermedades concomitantes o como consecuencia de cambios en el manejo. La identificación temprana de los hatos infectados subclínicamente es importante para el control porque los animales portadores son la principal fuente de transmisión.^{13, 14}

7. FACTORES DE VIRULENCIA

7.1. Colonización

7.1.1. Adhesinas

La colonización es a menudo un requisito previo para la producción de enfermedades. El papel de las adhesinas, como en otros microorganismos, les permite adherirse a las líneas celulares en un nicho particular, así como en la superficie de la llamada célula blanco propiciando el inicio de la enfermedad. Todos los miembros de la familia *Pasteurellaceae* las expresan (y posiblemente más de un tipo).¹⁵ *A. pleuropneumoniae* puede ser aislado de las amígdalas y de la cavidad nasal de los cerdos, debido a que se une preferentemente a las células del tracto respiratorio superior.¹⁶ Sin embargo, en casos naturales de la PP, queda por establecer si la colonización del tracto respiratorio superior es un preludio necesario para la infección pulmonar. En estudios de infección con lechones gnotobióticos, las células de *A. pleuropneumoniae* se asociaban principalmente con el epitelio escamoso estratificado y las células epiteliales desprendidas, mientras que en estudios posteriores se demostró que *A. pleuropneumoniae* se encuentra estrechamente asociado con los muros y celdas presentes en las criptas.¹⁷

7.1.2. Cápsula

La cápsula es el factor principal en la patogénesis y quizás el más importante de todos en la interferencia de la fagocitosis (propiedades anti-fagocitarias) y la protección de la membrana externa del ataque generado por la activación del sistema del complemento. La cantidad de cápsula producida es proporcional a la cantidad de hierro disponible. Sin embargo no se ha establecido que la adherencia de *A. pleuropneumoniae* dependa directamente de la expresión de la cápsula y el lipopolisacárido.⁹

7.1.3. Membrana Externa

Varias líneas de investigación van dirigidas al importante papel de los LPS en la adherencia al hospedero, y se han identificado los tipos de antígeno O de *A. pleuropneumoniae* que participan. Todas las serovariedades de *A. pleuropneumoniae* que se han estudiado hasta la fecha parecen tener la misma estructura del núcleo interno.¹⁷ El lipopolisacárido provoca una respuesta inflamatoria que genera la llegada y adición de proteínas séricas, que lo transfiere a la etapa sanguínea del CD14. El

complejo LPS-CD14 se une a las proteínas de los receptores Toll en la superficie de los macrófagos que desencadena la producción de las citocinas pro-inflamatorias.^{12, 18, 19}

7.1.4. Adquisición de hierro

El hierro es un requerimiento importante para su crecimiento, adquiere este elemento si está dentro del hospedero. Las Tbps (proteínas unidas a la transferrina) se unen al complejo hierro-transferrina en virtud de la regulación del hierro de las proteínas de membrana externa, expresadas bajo condiciones pobres en hierro (llamadas o Tbps). El hierro es adquirido por los complejos hierro-transferrina, que están unidos a la superficie del microorganismo. Además de adquirir el hierro por la vía de las Tbps, también utiliza los sideróforos (ionóforo de hierro; ambos hidroxamatos y catecoles) producidos por otras especies de bacterias, aun cuando no los produce por sí mismo.²⁰

7.1.5. Proteasas

Otros productos que colaboran en la patogénesis (Familia *Pasteurellaceae*) incluyen a las proteasas contra IgA e IgG, que previenen la adherencia y la opsonización, respectivamente, y el superóxido dismutasa periplásmica, como una estrategia de prevención de la digestión sin la formación del fagolisosoma por la inactivación de las moléculas de superóxido.²¹

7.1.6. Ureasa

Se ha demostrado que es importante en la enfermedad, aunque se desconoce si esta enzima juega algún papel en la producción de la enfermedad por otras especies de actinobacilos que son ureasa positivos. Es responsable de la liberación de amoníaco por la urea; (la asociación constante de la ureasa de *A. pleuropneumoniae* es extremadamente alta, permitiendo la asociación efectiva con concentraciones muy bajas de urea encontrada en sangre y fluidos). Además de la atracción y la activación de neutrófilos y macrófagos. También está demostrado que el amoníaco puede paralizar los cilios del epitelio respiratorio y es responsable de la ruptura de los macrófagos. Estos efectos resultan no solo en la disminución en la habilidad del hospedero de deshacerse del microorganismo en los pulmones, sino también de asegurar la colonización eficaz del tracto respiratorio alto, de tal modo que promueven el estado de portador (mutantes incapaces de producir ureasa son eliminados rápidamente del tracto respiratorio).²²

7.2. Daño al hospedero

7.2.1. Toxinas de tipo RTX

El tipo de toxina RTX (el término de **repeat in toxin**, es debido a la característica común de repeticiones en secuencias de un péptido rico en glicina) es producida por *A. pleuropneumoniae*, *A. suis* y *A. rossii*.²³ La toxina es denominada Apx (*A. pleuropneumoniae* toxina), *Actinobacillus equuli* spp., *haemolytica* produce una toxina muy similar Apx (toxina de *A. equuli*). Muchos piensan que *A. lignieresii* contiene genes codificadores de Apx, que no los expresa (carece del promotor de funcionamiento). Son miembros de una familia proteica que son sintetizadas por un grupo diverso de patógenos Gram-negativos. Los miembros de la familia de las toxinas RTX, incluyendo las toxinas citolíticas, metaloproteasas y lipasas, todas tienen en común la organización de genes y una estructura característica.^{24, 25}

Las toxinas Apx, presentan diferentes grados de citotoxicidad, actividad hemolítica y distribución entre los serotipos. La toxina ApxI es fuertemente hemolítica y fuertemente citotóxica y es producida por los serotipos 1, 5a, 5b, 9, 10, 11, 14 y 16; la toxina ApxII es débilmente hemolítica y moderadamente citotóxica y se presenta en los serotipos 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 17, 18 y 19 y la toxina ApxIII que es no hemolítica, es fuertemente citotóxica y se expresa por los serotipos 2, 3, 4, 6, 8 y 15. Una cuarta toxina RTX, ApxIV, no se ha caracterizado con respecto a la capacidad hemolítica o citotóxica; es producida por todos los serovares y se produce únicamente *in vivo* y, por lo tanto, es ampliamente utilizada para el diagnóstico, aunque se han informado algunos aislamientos que no producen ApxIV.^{13, 14}

Así como otros tipos de toxinas RTX, hay un efecto de la dosis. A baja concentración estas toxinas interfieren con la función de macrófagos y neutrófilos en relación con la degranulación y a altas concentraciones son citolíticas para los macrófagos, neutrófilos y células del epitelio alveolar. Además, las toxinas RTX lisan eritrocitos²⁶ y son responsables de la reacción de CAMP cuando se coloca una estría cruzada de la cepa de *S. aureus* productora de la beta toxina.²³⁻²⁶

8. DAÑO E INTERACCIÓN ENTRE LAS TOXINAS RTX Y LAS CÉLULAS BLANCO Y LOS TEJIDOS

La mayor parte de los cambios patológicos de la PP pueden ser atribuidos a las toxinas Apx, que tienen un efecto citotóxico directo en

varios tipos celulares así como a la liberación indirecta de estimulantes de mediadores inflamatorios.^{16, 27, 28} La infección genera la activación de la respuesta inmune a través de los macrófagos alveolares e intravasculares debido a la presencia de las toxinas Apx y LPS, lo cual conduce al control de la infección a través del llamado “chorro respiratorio” así como a la activación de enzimas proteolíticas y producción local de citocinas pro-inflamatorias IL1 y IL-6. El daño a las células endoteliales por las toxinas Apx, así como la activación directa del factor XII por el LPS, inician la coagulación, fibrinólisis y la activación de los sistemas de las quininas. También se produce la activación de la cascada de la coagulación que genera la activación de plaquetas y la formación de microtrombos, provocando isquemia y la necrosis subsecuente, caracterizando a la pleuroneumonía porcina aguda. Un estudio que utilizó cerdos infectados con una mutante del serotipo 1 de *A. pleuropneumoniae*, que carecen de ApxI y ApxII pero con el LPS normal, no desarrollaron la enfermedad clínica o lesiones significantes en los pulmones. Por lo que se demuestra que la contribución del LPS al desarrollo de la lesión puede ser mínima en ausencia de las toxinas Apx.²⁸⁻³⁰

El papel crítico de las toxinas Apx en el desarrollo de la enfermedad clínica y el daño a los tejidos puede ser confirmado usando toxinas recombinantes (rApxI, rApxII, rApxIII y rApxIV). La inoculación endobronquial en cerdos con cualquiera de las dos rApxI o rApxIII resulta en una enfermedad clínica severa y lesiones indistinguibles de esas vistas en animales infectados agudamente. En contraste la inoculación con rApxII, solo o conjuntamente con el líquido filtrado de un cultivo sin presencia de toxinas Apx, resultó en poco o ningún signo clínico de la enfermedad solo una leve lesión en los pulmones.^{27, 28}

Así, la ApxII aparece para contribuir solo mínimamente en la formación de la lesión, a pesar del hecho que el serotipo 7, el cual produce solo ApxII, es capaz de causar una enfermedad severa con las típicas lesiones pulmonares. Además, los mutantes del serotipo 1 y 5, están desprovistos de ApxI pero aún produce ApxII, así causan la típica enfermedad clínica severa y lesiones pulmonares. Estos resultados indican que puede ser otras toxinas asociadas a células o factores de virulencia que contribuyen a la severidad de las lesiones pulmonares causadas por estas cepas.^{28, 30}

Los efectos de la infección por sí mismo en la actividad mucociliar de *A. pleuropneumoniae* no se han investigado todavía, pero es posible que las toxinas RTX puedan tener un efecto en la actividad ci-

liar.³² La posible contribución que recientemente se describió en la toxina ApxIV es el daño a macrófagos y polimorfonucleares, pero todavía tiene que ser estudiado.²⁸

9. EPIDEMIOLOGIA

Existen en la actualidad 19 serotipos o “variedades” de la misma bacteria. Sin embargo, no todos los serotipos tienen la misma virulencia. En América, los serotipos más comúnmente aislados de casos clínicos son el 1, 5 y 7. Más específicamente en Canadá, los serotipos 5 y 7 han aumentado su frecuencia en los últimos años de modo considerable, mientras que se observan muchos menos casos debidos al serotipo 1.³³ Todos los serotipos, con la excepción de los serotipos 9, 11 y 14 han sido aislados en el continente americano. Los serotipos 2, 3, 6, 8, 10 y 12 son detectados ocasionalmente de casos clínicos. Una cepa extremadamente infectiva de App serotipo 6/8 ha sido diagnosticada en los últimos años en USA y Canadá. Dicha cepa produce ciertos signos clínicos y lesiones, con una seroconversión extremadamente elevada (alta producción de anticuerpos). El serotipo 15, que había sido descrito solo en Australia, es detectado en Canadá y USA de modo casi rutinario. La presencia de reacciones cruzadas fuertes entre los serotipos 3, 6, 8 y 15 impedían su correcta identificación. Una cepa parecida se encontró en Brasil últimamente. La distribución de serotipos cambia según el país y en el continente en el que dicho país se encuentra.³³ Datos de pocos países de América Latina han sido publicados, entre ellos, los de Argentina, Chile, Brasil y México. En general, en esos países, los serotipos 1 y 5 son los más comúnmente aislados de casos clínicos. En Europa, los serotipos 2 y 9 son los más virulentos. En América del Norte, las granjas de alto nivel sanitario pueden en ciertas ocasiones ser libres de todos los serotipos de App, mientras que la mayoría de las granjas convencionales están infectadas con algunos o varios de los serotipos de baja patogenicidad.^{23, 33}

10. *A. PLEUROPNEUMONIAE* EN MÉXICO

En México el *A. pleuropneumoniae* en sus orígenes causó epizootias en los estados de Michoacán, Tlaxcala, Puebla, Guanajuato, Jalisco y se diseminó prácticamente en todas las granjas de cerdos de la República Mexicana. Los primeros aislamientos fueron realizados por el Grupo de Microbiólogos de la FES-Cuautitlán, UNAM. Posteriormente se identificaron los serotipos prevalentes en México y sobresalió el serotipo 1.³⁴

11. ASPECTOS CLÍNICOS

La pleuroneumonía porcina puede presentarse en diferentes formas clínicas. La forma hiperaguda se caracteriza por una alta tasa de mortalidad y muerte súbita. Los signos clínicos se asemejan a los de un shock sistémico: insuficiencia cardiovascular, fiebre alta (40°C), disnea con respiración bucal, posterior descenso de la temperatura rectal y apatía. Una anamnesis típica es el hallazgo de animales muertos sin signos premonitorios y con secreción nasal típica con sangre y espuma. Los cerdos con enfermedad subaguda muestran síntomas más leves con menor mortalidad. Con frecuencia, los cerdos que superan la enfermedad aguda permanecen infectados crónicamente, no muestran signos clínicos, pero albergan alteraciones pulmonares crónicas como pleuritis con invasión fibroblástica y secuestradores de tejido pulmonar rodeados de tejido fibrótico.^{1, 12} En la fase aguda los cerdos presentan una severa anorexia, con dificultad al respirar, disnea de tipo abdominal, cianosis en piel del abdomen y orejas, se muestran temblorosos al caminar con dolor. Antes de la muerte los cerdos mostraron un chillido agudo característico con la presencia de epistaxis, hemorragia y espuma en los ollares y hocico.

12. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

12.1. Diagnóstico de la enfermedad e importancia de la identificación de los serotipos de *A. pleuropneumoniae*

El diagnóstico definitivo de las enfermedades respiratorias del cerdo, como la Pleuroneumonía Porcina; deben ser oportunos y rápidos y es esencial para identificar a los diferentes serotipos y/o tipos de *A. pleuropneumoniae*; prevalentes en las zahúrdas y en las granjas, así como en las diferentes zonas porcícolas del país, ya que permitirá utilizar y/o elaborar los biológicos/reactivos adecuados para el diagnóstico, así como los biológicos para la inmunización de los animales susceptibles.¹⁴

12.1.1. Signos clínicos

La mera observación de los signos clínicos en el cerdo y en los de la zahúrda no es confiable, además no identifica al serotipo involucrado en la signología, ya que solo los signos clínicos que se presentan en cursos agudos de las afecciones respiratorias, permiten identificar a la pleuroneumonía, y solo se reflejan en los parámetros de la Ganancia Diaria de Peso (GDP) y Conversión Alimenticia (CA).

12.1.2. Lesiones pulmonares a la necropsia

Es importante determinar si las lesiones a la necropsia de los animales muertos de casos agudos o durante la inspección de las canales en los centros de abasto de los casos crónicos, se asocian a la infección por *A. pleuropneumoniae*. Para el estudio patológico se requiere de experiencia en patología, y aunque algunas lesiones son características de la PP, no podemos identificar cuáles serotipos están prevalentes en las zahúrdas de una misma granja. Las lesiones encontradas para todos los serotipos se caracterizan por que en la tráquea y bronquios presentan espuma sanguinolenta y exudado mucoso. Las lesiones neumónicas son bilaterales y principalmente en los lóbulos caudales son pleuro-neumónicas con hidrotórax, con líquido sanguinolento, las aéreas neumónicas son oscuras, sólidas y friables al corte, acompañadas de adherencias pleurales (visceral y parietal), pericarditis y hemorragias en el miocardio y linfonodos.³⁰

12.2. Diagnóstico de laboratorio

12.2.1. Diagnóstico bacteriológico: Aislamiento y tipificación

El aislamiento, identificación y tipificación de los actinobacilos presentes en los pulmones de cerdos con problemas agudos o bien crónicos, requiere del tejido neumónico obtenido durante la necropsia. Este proceso tarda de 48 a 72 horas en el mejor de los casos; para realizar estas técnicas es necesario contar con un laboratorio bien establecido, en donde además de contar con los reactivos, medios de cultivo y antiseros conocidos, se requiere del personal calificado, y en México existen pocos laboratorios que brindan este servicio.¹⁰

A. pleuropneumoniae crece bien a 37 °C, preferiblemente en presencia de 5% CO₂, al menos en los cultivos iniciales. Crecen habitualmente en agar chocolate, medios suplementados con NAD: como agar PPLO (**P**leuro**p**neumonia-like **o**rganisms), Todd – Hewit, caldo o agar BHI, Soya - tripticaseína; además, agar sangre al 5% con una estría de la cepa nodriza de *S. aureus*, que produce el factor V y permiten observar el fenómeno de satelitismo.^{2,5} La biovariedad I forma colonias de 0.5 – 1.0 mm lisas y brillantes o mates, de aspecto céreo, de color gris blanquecino y olor característico después de 24 horas de incubación en agar sangre; son beta-hemolíticas, particularmente cuando es utilizada la sangre de ovinos. Las biovariedades I son dependientes del NAD (ya que tienen una cadena respiratoria incompleta y carecen de NAD), producen un incremento de hemólisis en la zona de lisis parcial de la toxi-

na beta de *S. aureus* produciéndose el Fenómeno de CAMP^{35, 36}, está demostrado que el fenómeno de CAMP está relacionado con la presencia de las toxinas ApxI, ApxII y ApxIII.^{23, 37} Todos los serotipos son hemolíticos y son CAMP positivos y son ureasa positivos.³⁵ La serotipificación se realiza con las colonias de los actinobacillus previamente identificados y con antisueros de referencia de los diferentes serotipos de *A. pleuropneumoniae* y aunque la detección directa de la aplicación de muestras nasales o muestras de amígdalas es por PCR, es el requisito previo para la determinación de su serovar por esta técnica.¹⁴

12.2.2. Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico es uno de los más adecuados, ya que se puede realizar en los animales vivos con y sin signos clínicos, no requiere del sacrificio de los cerdos, es más rápido y nos permite determinar perfiles de la enfermedad, identificando el punto de infección en la granja, además de identificar los serotipos prevalentes. Para el diagnóstico serológico de la PP.¹¹ Se encuentran algunas pruebas tales como; aglutinación con partículas de latex, aglutinación lenta en tubo; aglutinación lenta en tubo con 2-mercaptoetanol, hemoaglutinación indirecta, fijación del complemento y variedad de pruebas de ELISA, entre otras. Estas pruebas se utilizan para estudios de investigación epidemiológica, además para diagnóstico.³⁴ La problemática acerca del diagnóstico e identificación de los serotipos de la PP nos motivó al desarrollo de un paquete tecnológico, diseñado para ser elaborado a nivel industrial como KITS de diagnóstico, empleando tecnología sencilla y de bajo costo; este paquete tecnológico fue denominado PLEUROTTEST^{mr}-App y NEUMOTEST^{mr}-Pm; -Mh; -Hps (Título de Patente ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual IMPI 318882).³⁴ (mr: marca registrada por la UNAM, México). Estos estuches permiten identificar de forma rápida, sencilla y práctica a los anticuerpos, ya que no requiere de equipo sofisticado y complejo, por ser una prueba de aglutinación, la cual utiliza una gota del antígeno bacteriano de cada uno de los serotipos clasificados y reconocidos y una gota del suero del animal, si el resultado de la prueba es positiva, el animal está infectado debido a que solo detecta la inmunoglobulina G (IgG) y no la IgM que es un anticuerpo de vacunación, permitiendo identificar animales infectados de vacunados.

13. TRATAMIENTO

El uso de antibióticos adecuados reduce la gravedad de los signos clínicos y la mortalidad. Sin embargo, aunque una amplia gama de antimicrobianos es efectiva contra el bacilo, se ha observado un aumen-

to en la resistencia a los antimicrobianos.¹⁵ Por lo que el uso y abuso de los antibióticos ha aumentado la aparición de cepas de *A. pleuropneumoniae* resistentes. Por lo tanto, la elección del antimicrobiano para el tratamiento debe tomarse con cuidadosa consideración, especialmente para los antimicrobianos considerados de importancia crítica, como las fluoroquinolonas.³⁸ Nuestro grupo, en estudios de sinergia y antagonismo antimicrobianos, con cepas de *A. pleuropneumoniae* serotipos 1, 3, 5 y 7, que la combinación de kitatasamicina con enrofloxacin presenta una interacción antagónica, mientras que la combinación de kitasamicina con norfloxacin reveló una interacción indiferente. Sin embargo, la combinación de kitasamicina con el ácido oxolínico mostró un efecto sinérgico solo contra el *A. pleuropneumoniae* serotipo 7, mientras que con los serotipos 3, 5 y 7 mostraron un efecto antagónico.³⁹

14. CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Desde los productos biológicos más antiguos hasta los productos más recientes, se han experimentado diversidad de combinaciones, en las que algunos factores de virulencia, especialmente las Apx, han centrado el interés. Pese a todo, aún se carece de un producto que proteja frente a la enfermedad aguda y prevenga la condición de portador crónico y eliminador de *A. pleuropneumoniae*.⁴⁰

14.1. Vacunas

Muchas vacunas contra bacterias incluyen el serotipo predominante en la explotación o en la región, inactivado por formol al 0.2%, con un adyuvante que refuerza la respuesta inmune. En este tipo de productos la protección sólo es homóloga, por lo que se suele incorporar más de un serotipo, por ejemplo, mezclas de los serotipos 1 y 5; 2 y 5; 1 y 7; 2, 7 y 9; 4 y 2.⁴¹

14.2. Inmunización con extractos celulares

También se han empleado extractos de cultivos como una alternativa a las bacterinas. Son extractos crudos de cultivos jóvenes, adicionados con LPS de Apx, carbohidratos y, con adyuvantes, aunque en general solo han reducido la mortalidad o las lesiones, pero no resuelven el problema de los portadores.⁴²

14.3. Vacunas atenuadas

Se han obtenido distintas mutantes atenuadas con las que se ha inducido inmunidad protectora, como la cepa CM5 del serotipo 1⁴³ pero solo se ha conseguido descensos en la mortalidad y lesiones.⁴⁴

14.4. Vacunas subunitarias

La cápsula ha sido estudiada desde el punto de vista vacunal, empleando los polisacáridos y proteínas de la cápsula, a partir de cultivos de los serotipos 5 y 7, el modelo utilizado fue en ratones inmunizados intraperitonealmente, y que sobrevivieron a la infección con el serotipo homólogo, pero no con el heterólogo.⁴⁵

14.5. Vacunas conjugadas

Se ha desarrollado una vacuna conjugada con la Apx-I de los serotipos 1 o 5b y la OMP (proteínas de membrana externa) del serotipo 1 y un adyuvante, con excelentes resultados de protección contra la mortalidad, pero no en el desarrollo de lesiones.⁴⁶

14.6. Toxoides

Las toxinas Apx se consideran inmunógenos muy importantes frente a los que se forman anticuerpos neutralizantes en el suero de cerdos convalecientes o inmunizados artificialmente.⁴⁷ Se ha descrito el uso vacunal experimental (en el ratón) de Apx-I recombinante en *E. coli* y de la Apx-II purificada del serotipo 7, en adyuvante de hidróxido de aluminio, obteniéndose resultados protectores frente a algunos serotipos, pero no frente a otros. En la actualidad se comercializa una vacuna de subunidades con tres toxoides de Apx-I, Apx-II y Apx-III y una OMP.⁴⁸ con adyuvante oleoso. Se han descrito buenos resultados cuando se comparan con los controles, pero el problema aún sigue sin resolverse de modo definitivo.⁴⁹

14.7. Desarrollo de la nueva invención: PLEUROTOXOIDE^{MR} (Patente 3)

En la FES-Cuautitlán, UNAM se ha trabajado y patentado un desarrollo tecnológico denominado “Proceso para elaborar un Toxoide-inmunógeno de *A. pleuropneumoniae* para la prevención de la Pleuropneumonía Contagiosa Porcina”. El desarrollo tecnológico consistió en cultivar, preparar, purificar y concentrar las toxinas (Apx I, Apx II y Apx III) de *A. pleuropneumoniae* a partir de los serotipos 1, 3, 5 y 7. Se determinó la actividad hemolítica y citolítica de cada uno de los grupos (A, B, y C)⁵⁰

El PLEUROTOXOIDE^{MR} ORAL (Título de Patente ante el IM-PI 326222) es otro novedoso inmunógeno toxoide para prevenir la Pleu-

roneumonía Porcina (PP), este desarrollo tecnológico fue preparado a base de varios serotipos de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, seleccionando los medios de cultivo específicos, para tener la mayor concentración de las Apx's, mientras que la purificación de las toxinas Apx I, II y III se realizó por métodos de ultrafiltración fraccionada y tangencial, este PLEUROTOXIDE^{MR} fue evaluado con grupos experimentales de cerdos y los resultados obtenidos fueron excelentes cuando los animales fueron desafiados con serotipos heterólogos⁵¹.

En la búsqueda de mejorar este Pleurotoxide se reivindicó la patente, con esto obtuvimos otro (Título de Patente ante el IMPI 386717), en la cual se evaluó la capacidad del monoleato de glicerilo en fase cúbica como vehículo acarreador y protector, de las toxinas Apx I, II y III, con la finalidad de obtener un inmunógeno que administrado por vía oral protegiera de la infección por *Actinobacillus pleuropneumoniae*. El gel de monoleína fue capaz de atrapar una concentración de 400 µg/ml de antígeno sin que esto afectara la formación de la fase cúbica. Aproximadamente el 60 % de las moléculas proteicas fueron liberadas del gel en un tiempo de 4 horas. La detección de anticuerpos en el suero de los animales inmunizados con la monoleína en fase cúbica conteniendo las toxinas Apx en títulos semejantes a los de preparaciones comerciales ya existentes abre la posibilidad de contar con un inmunógeno de fácil preparación y administración por vía oral proteja contra la Pleuroneumonía Porcina.

REFERENCIAS

- [1] Taylor D.J. Pig Diseases. 6th ed. City (Country): Glasgow University, 1995.
- [2] Shope RE. Porcine Contagious Pleuropneumonia. I. Experimental transmission, etiology, and pathology. *J Exp Med*. 1964;119:357-368.
- [3] Kilian M, Nicolet J, Biberstein EL. Biochemical and serological characterization of *Haemophilus pleuropneumoniae* (Mathews and Pattison, 1961) Shope 1964 and proposal of a neotype strain. *Int J Syst Bacteriol*. 1978; 28:20-26.
- [4] Pohl S, Bertschinger HU, Frederiksen W, Manheim W. Transfer of *Haemophilus pleuropneumoniae* and the *Pasteurella haemolytica*-like organism causing porcine necrotic pleuropneumonia

to the genus *Actinobacillus* (*Actinobacillus pleuropneumoniae* comb. Nov.) on the basis of phenotypic and deoxyribonucleic relatedness. *Int J Syst Bacteriol.* 1983; 33:510-514.

- [5] Bertschinger HU, Seifert P. Isolation of a *Pasteurella haemolytica*-like organism from porcine necrotic pleuropneumoniae. *Proc. Int. Congr. Pig Vet. Soc.* 1978;5:Abstr M19.
- [6] Negrete-Abascal E, Reyes ME, Garcia, Vaca S, Girón J, Garcia O, Zenteno E, et al. Flagella and Motility in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J of Bacteriol.* 2003; 185(2):664–668.
- [7] Frey J. Detection, identification, and subtyping of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Methods Mol Biol.* 2003; 216:87-95.
- [8] Moller K, Kilian M. V Factor-Dependent Members of the Family *Pasteurellaceae* in the Porcine Upper Respiratory Tract. *J Clin Microbiol.* 1990 Dec;28(12):2711-6.
- [9] Inzana TJ, Ma J, Workman T, Gogolewski RP, Anderson P. Virulence Properties and Protective Efficacy of the Capsular Polymer of *Haemophilus* (*Actinobacillus*) *pleuropneumoniae* Serotype 5. *Infect and Immun.* 1988;56(8):1880-1889.
- [10] Gottschalk, M. Avances recientes en el diagnóstico, tipificación y control de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis*. Memorias del VII Día del Porcicultor 1998. Asociación de Médicos Veterinarios Zootecnistas Especialistas en Ciencias Porcícolas del Sur de Sonora, A.C., Navojoa, Sonora, México, 1998. Pp 86-98.
- [11] Blackall J, Klaasen HL, van de Bosch H, Kuhnert, P, Frey J. Proposal of a new serovar of *Actinobacillus pleuropneumoniae*: Serovar 15. *Vet Microbiol.* 2002;84:47-52.
- [12] Bossé JT, Janson H, Sheehan B, Beddek A, Rycroft, N, Kroll, S, et al. *Actinobacillus pleuropneumoniae*: pathobiology and pathogenesis of infection. *Microbes and Infection.* 2002;4:225-235.
- [13] Gottschalk M. Control de Pleuroneumonia Porcina: Cómo prepararse para una reducción en el uso de antibióticos. Congreso Nacional e Internacional de AMVEC 2021. Congreso virtual 2021; 4 y 5 de agosto 2021.

- [14] Sassu EL, Bossé JT, Tobias TJ, Gottschalk M, Langford PR, Henning-Pauka I. Update on *Actinobacillus pleuropneumoniae*—knowledge, gaps and challenges. Publicado: 30 de octubre de 2017. <https://doi.org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/tbed.12739>.
- [15] Dubreuil JD, Jacques M, Mittal KR, Gottschalk M. *Actinobacillus pleuropneumoniae* surface polysaccharides: their role in diagnosis and immunogenicity. *Animal Health Research Rev.* 2000;1(2):73–93.
- [16] Dom PF, Haesebrouck RD, Charlier G. *In vivo* association of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 with the respiratory epithelium of pigs. *Infect Immun.* 1994; 2:1262-1267.
- [17] MacInnes J.I. Chapter 19. *Actinobacillus*. In Pathogenesis of Bacterial Infections In Animals. Gyles, C.L.; Prescott, J.F.; Songer, G.; Thoen, Ch.O. Ed. Fourth 2010. Edition. Willey-Blackwell. P.363.
- [18] Rioux S, Girard C, Dubreuil D, Jacques M. Evaluation of the protective of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 detoxified lipopolysaccharides or O-polysaccharide protein conjugate in pigs. *Res Vet Sci.* 1998;65:165-167.
- [19] Rioux S, Galarneau C, Harel J, Frey J, Nicole J., Kobisch M, et al. Isolation y characterization of mini Tn10 lipopolysaccharide mutants of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1. *Can J Microbiol.* 1999;45:1017-1026.
- [20] Jacobsen MJ. Deletion of the Ferric Uptake Regulator Fur Impairs the *In Vitro* Growth and Virulence of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Infect and Immun.* 2005;73(6):3740–3744.
- [21] Negrete-Abascal E, Tenorio VR, Serrano JJ, García CC, de la Garza M. Secreted proteases from *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 degrade porcine gelatine, hemoglobin and IgA. *Can J Vet Res.* 1994;58:83-86.
- [22] Bossé J, MacInnes I. Urease activity may contribute to the ability of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to establish infection. *Can J Vet Res.* 2003; 64:145-150.

- [23] Frey J, Bosse JT, Chang YF, Cullen JM, Fenwick B, Gerlach GF, et al. *Actinobacillus pleuropneumoniae* RTX toxins: Uniform designation of hemolysins, cytolysins pleurotoxin and their genes. *J G Microbiol.* 1993; 139:1723-1728. *Infection Immunity.* 57(7): 2050-2056.
- [24] Mei L, Zhou R, Lu H-S, Bei W-Ch, Liu W-H, Lin L-W et al. Study on the Immunogenicity of N – terminal polypeptide of RTX Toxin I of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *C J B.* 2006 January;22(1):39-45.
- [25] Schaller A, Kuhnert,P, de la Puente-Redondo VA, Nicolet J, Frey,J. Apx toxins in *Pasteurellaceae* species from animals. *Vet Microbiol.* 2000;74:365-376.
- [26] Bauer M, Welch R. Association of RTX toxins with erythrocytes. *Infect and Immun.* 1996;64:4665-4672.
- [27] Frey J. Virulence in *Actinobacillus pleuropneumoniae* and RTX toxins. *Trends in Microbiol.* 1995;3:257-261.
- [28] MacInnes, J.I., Bossé, J.T. *Actinobacillus*. In: Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals. Ed. Gyles, C.L., Prescott, J.F., Songer, J.G., Thoen, C.O. Third Edition. 2004. Blackwell Publishing. Pp. 225-241.
- [29] Udeze FA, Latimer KS, Kadis S. Role of *Haemophilus pleuropneumoniae* lipopolysaccharide endotoxin in the pathogenesis of porcine *Haemophilus pleuropneumoniae*. *Am J Vet Res.* 1987;48: 768-773.
- [30] Bertram TA. Pathobiology of acute pulmonary lesions in swine infected with *Haemophilus (Actinobacillus) pleuropneumoniae*. *Can Vet J.* 1988;29:574-577.
- [31] Reimer D, Frey J, Jansen R, Veit HP, Inzana TJ. Molecular investigation of the role ApxI and ApxII in the virulence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 5. *Microb Pathog.* 1995; 18:197:209.
- [32] Narita M, Kawashima K, Morozumi T, Takashima H. Effect of physical defenses of the respiratory tract on the development of

pneumonia in pigs inoculated endobronchially with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Med Sci*. 1995;57:839-844.

- [33] Gottschalk M, Taylor DJ. *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In: Diseases of Swine. Straw, B.E., Zimmerman, J.J., D'Allaire, S. Taylor, D.J. 9th Edition. 2006. Blackwell Publishing. p 563-576.
- [34] Mendoza ES, Ciprián CA. Investigaciones de las Enfermedades Respiratorias del Cerdo realizadas en la FES-Cuautitlán UNAM. Revista de la Academia Veterinaria Mexicana, Bienio 2020-2021, Vol. LVII:7-20.
- [35] Nicolet J. Aspects microbiologiques de la pleuropneumonie contagieuse du porc. These d'habilitation, 1970. Berne.
- [36] Kilian M. The haemolytic activity of *Haemophilus* species. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1978 (B) 84 :339-341.
- [37] Jansen R, Briare J, Kamp EM. Gielkens ALJ, Smit, MA. Morphological and biochemical comparison of virulent and avirulent isolates of *Haemophilus pleuropneumoniae* serotype 5. *Infect Immun*. 1995;51:419-424.
- [38] Gutiérrez-Martín CB, del Blanco NG, Blanco M, Navas J, Rodríguez-Ferri EF. Changes in antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pigs in Spain during the last decade. *Vet Microbiol*. 2006; 115(1-3):218-222.
- [39] Flores-Castellanos, EP, González GS, Sanchez-Bentancourt, JI, Trujillo, MEO, Quintanar GD, Ciprián CA, Mendoza ES. Effect found in the combination of kitasamycin with other antibiotics used against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Biosciences and Medicines*, 2020, jul. 22, 8;63-75.
- [40] Rodríguez EF, Gutiérrez C, de la Puente V, García N, Monter JL, del Río ML, et al. Pleuroneumonía porcina. *Información Veterinaria*. N° 234, marzo 2002, pág. 35-44.
- [41] Christensen G. Pleuropneumonia in swine caused by *Haemophilus pleuropneumoniae* s. *parahaemolyticus*. III. Observations on the clinical manifestations in the livestock and its therapeutic and immunoprophylactic possibilities. *Nord Vet Med*. 1982 Apr-May;34(4-5):113-23.

- [42] Fedorka-Cray PJ, Huether MJ, Stine DL, Anderson GA. Efficacy of a cell extract from *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* serotype 1 against disease in swine. *Infect Immun.* 1990 February; 58(2): 358-365.
- [43] Rosendal S, MacInnes TI. Characterization of an attenuated strain of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, serotype 1. *Am J Vet Res.* 1990;51:711.
- [44] Inzana TJ, Todd J, Veit HP. Safety, stability and efficacy of non-encapsulated mutants of *Actinobacillus pleuropneumoniae* for use in live vaccines. *Infect Immun.* 1993;61:1682-1686.
- [45] Lenser DK, McDonald TL, Miller NG. Protein of Mice Against the Lethal Effect of an Intraperitoneal Infection with *Haemophilus (Actinobacillus pleuropneumoniae)* after Vaccination with Capsular Proteins. *Vet Microbiol.* 1988 December;18:335-348.
- [46] Prideaux, C. T., Lenghaus, C., Krywult, J., Hodgson, A. L. M. (1999). Vaccination and Protection of Pigs against Pleuropneumonia with a Vaccine Strain of *Actinobacillus pleuropneumoniae* Produced by Site-Specific Mutagenesis of the ApxII Operon. *Infect Immun.* 67: 1962-1966.
- [47] Bendixen PH, Shewen PE, Rosendal S, Wilkie BN. Toxicity of *Haemophilus pleuropneumoniae* for porcine lung macrophages, peripheral blood monocytes, and testicular cells. *Infect Immun.* 1981 September; 33(3): 673-676.
- [48] Fenwick, BW, Osburn BI. Immune responses to the lipopolysaccharides and capsular polysaccharides of *Haemophilus pleuropneumoniae* in convalescent and immunized pigs. *Infect Immun.* 1986 Nov;54(2):575-582.
- [49] Martelli P, Guadagnini PF, Focoli E, Ballarini G. Efficacy of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* subunit vaccine in the control of pleuropneumonia: A field trial. *IPVS Proc. Bologna, Italy.* 1996;214.
- [50] Ciprián, C.J.A. y Mendoza, E.M.E. Proceso para elaborar un toxoide inmunogeno de *Actinobacillus pleuropneumoniae* a base de ultrafijación fraccionada para la prevención de la Pleuro-

neumonía Contagiosa Porcina. IMPI: Numero PA/a/1998/009690. Título de Patente No. 326222. Titular UNAM.

- [51] Mendoza, E.M.E.; Quintanar, G.D.; Ciprián, C.J.A.; Lopez, J. B. Proceso para elaborar inmunogeno de administración oral en cerdos con las toxinas purificadas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* y monooleato de glicerilo en fase cubica. IMPI: Numero MX/a/2015/014220. Título de Patente No. 386717. Titular UNAM.

**TUBERCULOSIS POR *MYCOBACTERIUM BOVIS* EN
TRABAJADORES DE UNIDADES DE PRODUCCIÓN
LECHERA EN TIZAYUCA, HIDALGO, MÉXICO**

**DISCURSO DE INGRESO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE
EXTRANJERO**

ILMO. SR. DR. D. ORBELIN SOBERANIS RAMOS

10 de junio de 2024

**PRESENTACIÓN DEL DR. ORBELIN SOBERANIS RAMOS POR EL
EXCMO. SR. DR. D. MIGUEL ANGEL APARICIO TOVAR**

Secretario General de la RACVE

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, Excmas. Sras. y Sres. Académicos, queridos amigos presentes en esta sala y aquellos que están participando a través de las redes.

Es un honor aceptar la invitación para presentar al Dr. Orbelin SOBERANIS RAMOS en este acto solemne de investidura como Académico Correspondiente Extranjero.

El Dr. Orbelin SOBERANIS RAMOS obtuvo en 1996 la Licenciatura como Médico Veterinario Zootecnista en la Facultad de Medici-

na Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. Unos años más tarde obtuvo la Maestría en Ciencias Veterinarias: en el área de Medicina Preventiva, por la misma Facultad y Universidad. Es Doctor en Ciencias de la Salud Pública en el área de Epidemiología, por el Instituto Nacional de Salud Pública de México con su tesis doctoral titulada “Factores ocupacionales asociados a infección y Tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en trabajadores de establos del Complejo Agropecuario e Industrial de Tizayuca, Hidalgo” y defendida el 27 de mayo de 2013, y es Académico Numerario de la Academia Veterinaria Mexicana.

El Dr. SOBERANIS cuenta con una extensa carrera académica y una dilatada experiencia docente, investigadora y de gestión que resulta imposible hacer un relato pormenorizado de la misma. Tan solo daré unas pinceladas que nos permitan apreciar los aspectos más destacados.

CARRERA DOCENTE

El profesor Soberanis inició su carrera docente en 2003 como Técnico Académico Asociado “C” en el área de Medicina Preventiva del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. Departamento en el que ha desarrollado toda su carrera docente e investigadora. En 2014 accedió al puesto de Profesor Ordinario de Carrera Titular tipo “A” a tiempo completo. En 2018 fue promovido a Profesor Titular tipo “B” tiempo completo y en 2021 accedió a Profesor Ordinario de Carrera Titular “C”, el nivel más elevado en la carrera docente, acorde con el Estatuto del Personal Académico de la UNAM.

Entre las funciones desempeñadas cabe mencionar, en una primera etapa, la impartición de la asignatura práctica de Medicina Preventiva y Salud Pública Veterinaria y la elaboración de manuales y material de apoyo para las asignaturas de Manejo y Aprovechamiento de Recursos Naturales, Epidemiología, Medicina Preventiva y Salud Pública Veterinaria y Estadística Enfocada a la Epidemiología, esta última en la formación de posgrado.

En los últimos diez años ha impartido las asignaturas de Epidemiología Veterinaria y de Medicina Preventiva y Salud Pública Veterinaria. También ha desarrollado actividades docentes dentro del campo de la Epidemiología en el postgrado de Maestría en Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Ha colaborado en la impartición de actividades académicas en distintas diplomaturas como la de Vacunología Veterinaria, Epidemiología Veterinaria y en cursos organizados por la UNAM y por otras entidades como la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Asimismo, ha dirigido o codirigido 26 Tesis de Licenciatura, trabajos de fin de grado y de Maestría en el área de su especialización. Ha sido tutor de más de 60 Trabajos Profesionales y del Programa de Alto Rendimiento Académico. Y ha dirigido 6 Tesis de Postgrado, Maestría o Doctorado.

Ha participado en el Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación impulsado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico con 9 proyectos, bien como investigador principal o investigador participante. Entre ellos cabe mencionar el titulado: "Los Sistemas de Información Geográfica (SIG) y su aplicación en Salud Pública Veterinaria", del cual se obtuvieron importantes resultados que dieron lugar a varios manuales, artículos y Tesis de Licenciatura. También merece destacar el titulado "Herramientas Tecnológicas para la Enseñanza y Difusión de la Bioética en Medicina Veterinaria y Zootecnia", que dio lugar, entre otros resultados, al libro "Bienestar Animal. Un Panorama Normativo en México" publicado en 3 formatos y a una comunicación al Congreso de PANVET celebrado en Panamá en 2016. O también el proyecto titulado "La función del Médico Veterinario en el control del impacto de los Residuos de antimicrobianos en la sanidad animal, humana y ecológica. Aspectos legales: Derechos, obligaciones y atribuciones" que dio lugar a un libro en formato electrónico.

ACTIVIDAD DE GESTIÓN

En su faceta de gestor ha participado en diferentes órganos colegiados, comités y grupos de trabajo.

Particularmente activo ha estado en el Sistema de Gestión de Calidad de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia en el cual ha participado desde 2016 en la elaboración de más de 120 documentos, como una revisión del Catálogo de Normas Oficiales y sus actualizaciones, Procedimiento para la Capacitación del Personal o diversos Protocolos para métodos analíticos y preparación de muestras. Todo ello le ha valido distintos reconocimientos.

Ha ostentado el cargo de Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública desde 2016 hasta 2021 y desde entonces ocupa la Secretaría de Educación Continua.

Es miembro de sociedades científicas y organismos nacionales e internacionales, particularmente destacable es su implicación con la Asociación Mexicana de Epidemiología Veterinaria, en la que ha ocupado diversos cargos por elección, como la Tesorería, la Vicepresidencia y la Presidencia. Es miembro del Comité de Certificación del área de Epidemiología del Consejo Nacional de Certificación y miembro de la Comisión de Salud Pública de la Federación de Colegios y Asociaciones de Médicos Veterinarios Zootecnistas de México.

ACTIVIDAD INVESTIGADORA

La actividad investigadora del Dr. Soberanis también es dilatada. Ha participado como investigador responsable o corresponsable en distintos proyectos de investigación. Ha participado en la revisión y evaluación de otros proyectos. Ha publicado manuales, libros y numerosos artículos científicos en revistas científicas indexadas, en revistas de difusión y en otras publicaciones.

Ha coordinado más de cien eventos científicos, académicos y de difusión.

SU DISCURSO

Solo unas palabras sobre el discurso que va a pronunciar, titulado “TUBERCULOSIS POR *MYCOBACTERIUM BOVIS* EN TRABAJADORES DE UNIDADES DE PRODUCCIÓN LECHERA EN TIZAYUCA, HIDALGO, MÉXICO”. Un discurso en el que expone un ambicioso trabajo realizado a pie de granja para, entre otros objetivos, determinar la frecuencia de Tuberculosis Latente y Tuberculosis Activa entre los trabajadores de las unidades de producción lechera y los efectos de las características socioeconómicas, nutricionales, estilos de vida y antecedentes patológicos y sanitarios.

El Dr. Soberanis ha conseguido conjugar la docencia y la investigación con la realidad epidemiológica, ganadera y social de su entorno. Implicándose en los problemas sanitarios de determinadas actividades y áreas específicas.

**INTERVENCIÓN DEL ILMO. SR. DR. D.
ORBELIN SOBERANIS RAMOS**

RESUMEN

Mycobacterium bovis es el agente causal de la tuberculosis bovina (TBb) y poco se sabe del impacto ocasionado por esta zoonosis en humanos.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de tuberculosis latente (TBL) y activa (TBA) por *M. bovis* por métodos inmunológicos, microbiológicos y moleculares, en trabajadores y en bovinos lecheros infectados naturalmente en Tizayuca, Hidalgo.

Métodos: con diseño transversal, en trabajadores se aplicó cuestionario, historia clínica, se aplicó tuberculina (TST) y refuerzo. Se realizó el ensayo de liberación de interferón- γ (IGRA por ELISPOT), telerradiografía de tórax, baciloscopia y cultivo de micobacterias. En bovinos, se realizó la prueba de tuberculina cervical doble comparativa (SICTT), IGRA, PCR en exudado nasal, histopatología y cultivo de muestra de órganos con lesiones sugestivas a TBb.

Resultados en trabajadores: se evaluaron 291 trabajadores, 89% hombres, mediana de edad 36 años, 56.0% vivieron o habían vivido en la unidad de producción lechera. La prevalencia de TBL por TST fue de 75.5%, y por ELISPOT 58.3%. La actividad de ordeñador (RM 5.21 IC 95% 2.94-9.23), encargado (RM 5.2 IC 95% 1.99-13.54) y personal de sanidad animal (RM 2.5 IC 95% 1.34-4.64), estuvieron asociadas con TST+ ($p=0.08$). En tanto, con ELISPOT ordeñador (RM 2.33 IC 95% 1.39-3.89) y encargado (RM 2.5 IC 95% 1.10-5.67) ($p=0.04$). El grupo de exposición alta mostró asociación positiva con TST+ (RM 2.51, IC 95% 1.32-4.78, $p=0.005$) ajustado por otras variables. Para ELISPOT+, el grupo de exposición alta mostró asociación positiva (RM 2.0, IC 95% 1.13-3.75, $p=0.005$). Se diagnosticaron 2 casos de TBA pulmonar en humanos por *M. bovis*, uno asociado con corticosteroides y el otro con diabetes mellitus, el aislado de un paciente presentó espoligotipo idéntico al de una cepa aislada en bovinos de la misma unidad de producción lechera.

En bovinos se aplicó la prueba cervical doble comparativa (SICTT) a 8,453 bovinos, la prevalencia aparente (PA) fue 11.10% (IC 95% 10.77-11.42), la prevalencia de hato 84.62% (IC 95% 83.82 – 85.41) y la prevalencia verdadera (PV) 17%. En 464 bovinos reactivos al SICTT se realizó IGRA+PPDBA (PPD bovino-PPD aviar), 302 (65.1%) fueron positivos, 162 (34.9%) negativos y 63 (11.9%) no reactivos dieron negativos. También se realizó IGRA+ESAT-6 de los cuales 199/302 (65.9%) fueron positivos y 103/302 (34.1%) negativos. Los negativos de IGRA+PPDBA se les realizó IGRA+ESAT-6, 17/162 (10.5%) fueron positivos, 145/162 (89.5%) negativos y los 63 no reactivos fueron negativos. La concordancia entre ambas pruebas de IGRA fue de 0.49 ($k \pm EE$, 0.49 ± 0.02 ; IC95%= 0.42-0.56), ($p=0.0001$) con X^2 de McNemar. Se procesaron 237 muestras por PCR anidada, 16.9% amplificó banda específica para *M. bovis*. En un segundo muestreo 12/37 (32.5%) presentaron resultado positivo. La histopatología se realizó en 210/586 (35.9%) tejidos, se encontraron granulomas de tipo I a IV. El linfonodo (LN) mediastínico fue el más frecuentemente afectado con granulomas (81.2%). Se realizó cultivo en 531/586 (90.6%) muestras de órganos sugestivos de TBb, en al menos una muestra por animal presentó aislamiento de *M. bovis*. Se presentaron 22 patrones de espoligotipos, 15 conglomerados y 7 únicos.

Conclusiones: ser ordeñador o realizar necropsias son factor de riesgo para *M. bovis* en la población de trabajadores de las unidades de producción lechera. Se recomienda el uso conjunto de las pruebas de SICTT y de IGRA en bovinos, así como la clasificación histopatológica de las lesiones granulomatosas. El perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los aislados debe ser considerado en los casos de TB zoonótica sobre todo en el área de estudio.

Palabras clave: *Mycobacterium bovis*, exposición ocupacional, tuberculosis, ganado lechero, ELISPOT.

SUMMARY

Mycobacterium bovis causes bovine tuberculosis (bTB) and little is known about the impact of this zoonosis on human tuberculosis (TB).

This study aimed to determine latent (LTBI) and active (ATBI) tuberculosis caused by *M. bovis* among dairy farm workers and in naturally infected dairy cattle, by immunological, microbiological, and molecular methods.

Methods: An observational, questionnaire-based, cross-sectional study was conducted, including medical history, tuberculin skin test (TST), and a booster to check for latent tuberculosis in dairy farm workers. Interferon- γ release assay (IGRA by ELISpot), thoracic telera-diography, smear microscopic, and mycobacterial culture were also performed. Selected dairy cattle were tested for tuberculin test by caudal fold test, comparative cervical skin test (CTT), single intradermal comparative cervical tuberculin test (SICCT), IGRA, PCR from nasal swabs, histopathology, and bacterial culture from organ lesions suggestive of bTB.

Results: A total of 291 workers were evaluated, 89% were men, median age of 36 years, and 56.0% live or have lived on a dairy farm. The prevalence of LTBI was 75.5%, by TST and 58.3% by ELISpot. The milkers (OR 5.21 95% CI 2.94-9.23), managers (OR 5.2 95% CI 1.99-13.54), and animal health personnel (OR 2.5 95% CI 1.34-4.64) were associated with TST+ ($p=0.08$). With ELISpot, the milker (OR 2.33 95% CI 1.39-3.89) and manager (OR 2.5 95% CI 1.10-5.67) ($p=0.04$). The high exposure group positively associated with TST+ (OR 2.51, 95% CI 1.32-4.78, $p=0.005$) adjusted for other variables. For ELISpot+, the high-exposure group showed a positive association (OR 2.0, 95% CI 1.13-3.75, $p=0.005$). Two cases of pulmonary ATBI due to *M. bovis* were diagnosed, one associated with corticosteroid use, and the other with diabetes mellitus. In one case, the spoligotype was identical to a strain isolated from bovines in the same farm.

The tuberculin caudal fold test was applied to 8,453 dairy cows, the apparent prevalence (AP) was 11.10% (95% CI 10.77-11.42), the herd prevalence was 84.62% (95% CI 83.82 - 85.41) and the true prevalence (TP) was 17%. IGRA+PPDBA (bovine PPD-avian PPD) was performed on 464 CTT reactor cows; 302 (65.1%) were positive, 162 (34.9%) were negative and 63 (11.9%) non-reactors were negative. IGRA+ESAT-6 was also performed, of which 199/302 (65.9%) were positive and 103/302 (34.1%) were negative. Those who were negative for IGRA+PPDBA underwent IGRA+ESAT-6, 17/162 (10.5%) were positive, 145/162 (89.5%) were negative and the 63 non-reactors were negative. The agreement between both IGRA tests was 0.49 ($k \pm SE$, 0.49 ± 0.02 ; 95% CI = 0.42-0.56), ($p = 0.0001$) with McNemar's χ^2 . For nested PCR, 237 samples were processed, 16.9% of which amplified a specific band for *M. bovis*. In the second sampling, 12/37 (32.5%) presented a positive result. Histopathology was performed in 210/586 (35.9%) tissue samples, finding lesions of the four types of

granulomas (I-IV), and mediastinal lymph node (LN) was the most frequent with granulomas (81.2%). Bacterial culture was performed in 531/586 (90.6%) organ samples suggestive of bTB; in at least one necropsy sample there was a positive culture for *M. bovis*. 22 spoligotype patterns were presented, 15 grouped and 7 unique.

Conclusions: Milking or performing necropsies is a risk factor for *M. bovis* in dairy farm workers. It is important to combine CTT and IGRA tests in cattle, as well as the histopathological classification of granulomatous lesions and their probable association with isolated spoligotypes. The resistance and susceptibility of the isolated strains to antitubercular medications must be considered in cases of zoonoses in the study area.

Keywords: *Mycobacterium bovis*, occupational exposure, tuberculosis, dairy cattle, ELISPOT.

1. INTRODUCCIÓN

M. bovis es el segundo agente causal de TB en humanos, y presenta la misma forma clínica y lesiones patológicas que *M. tuberculosis* (Baker *et al.*, 2006). Desde hace mucho tiempo se reconoce el riesgo de transmisión de *M. bovis* del bovino al humano (de la Rúa-Domenech, 2006) y una de las rutas más frecuentes de transmisión es a través del consumo de productos y subproductos lácteos no pasteurizados. El empleo rutinario de la pasteurización ha permitido disminuir la contaminación de productos y subproductos lácteos y la transmisión de *M. bovis* en todo el mundo, y en consecuencia los casos de TB extrapulmonar en humanos (Cotter *et al.*, 1996).

Estudios realizados en Inglaterra (Gibson *et al.*, 2004) y Francia (Robert *et al.*, 1999) han documentado la transmisión de *M. bovis* por aerosoles del bovino al humano. La exposición ocupacional se puede considerar como un factor de riesgo en operadores de procesamiento de carne, rastros, mataderos y en áreas geográficas donde hay una alta prevalencia de la enfermedad en el ganado (O'Reilly *et al.*, 1995; Thoen *et al.*, 2006).

En México se desconoce la magnitud del problema de infección por *M. bovis* en la población en general y de riesgo, sin embargo, estudios aislados han encontrado variaciones del 2 al 40% (Dankner *et al.*, 1993; Ordóñez *et al.*, 1999; De Kantor *et al.*, 2008; Rodwell *et al.*, 2008).

El presente estudio se realizó en una zona de alta prevalencia de TBb, para conocer las características de la transmisión de *M. bovis* del bovino a humano, el impacto de la exposición ocupacional para desarrollar TBL o TBA, a través de pruebas inmunológicas, microbiológicas y moleculares. Los resultados permitirán proponer estrategias para el diagnóstico, prevención y control de la TB por *M. bovis* en esta zona de México.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, se considera que la prevalencia de infección por el Complejo Mycobacterium Tuberculosis (CMTB) se encuentra en descenso en la región de Latinoamérica y del Caribe (WHO, 2009). Por el contrario, en los Estados Unidos de Norteamérica, se ha observado un incremento de casos de tuberculosis causada por *M. bovis*, debido al consumo de productos lácteos provenientes de México (Rodwell *et al.*, 2008). En México y Latinoamérica, así como en otros países en desarrollo, la prevalencia de TBL y TBA por *M. bovis* no se encuentra documentada o se encuentra subestimada. Algunos autores coinciden que lo anterior se debe a que los laboratorios en estas regiones no tienen la infraestructura, ni la capacidad técnica para el aislamiento e identificación de *M. bovis*, aunado al deficiente control de la enfermedad en el ganado, lo que probablemente aumenta el riesgo de TBL o TBA en su población (De Kantor *et al.*, 2010; Cosivi *et al.*, 1998). En el caso de los países desarrollados la infección se ha asociado a la exposición ocupacional en la industria de ganadera, la cadena de producción de carne y a la población emigrante de países en desarrollo.

El problema planteado en este proyecto es conocer la frecuencia de la TBL y TBA por *M. bovis* en humanos debido a la exposición ocupacional y el riesgo de reactivación en comparación con *M. tuberculosis*. En nuestro país, no existen datos confiables de la prevalencia de la TBL por *M. bovis*, lo cual dificulta el desarrollo de estrategias que permitan disminuir la incidencia de la TBA. Los esfuerzos por combatir la tuberculosis en nuestro país y en la mayor parte de los países en desarrollo, se han enfocado principalmente en el diagnóstico por baciloscopia, tratamiento de los casos de TBA y de sus contactos cercanos; pero no hay programas de control dirigidos a los individuos con TBL, quienes constituyen un reservorio de la enfermedad. Por ello, fue importante conocer la frecuencia de la tuberculosis latente o activa en los trabajadores del Complejo Agropecuario e Industrial de Tizayuca (CAIT) aso-

ciada con la exposición a bovinos lecheros y sus factores de riesgo, lo que permitió proponer medidas de salud pública para el control y erradicación de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Analizar los factores ocupacionales asociados con TBL y TBA por *Mycobacterium bovis* en trabajadores de las unidades de producción lechera de Tizayuca, Hidalgo, México, así como el efecto de las características socioeconómicas, nutricionales, estilos de vida y antecedentes patológicos y sanitarios.

3.2. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de TBL y TBA por *M. bovis* en los trabajadores de las unidades de producción lechera, mediante técnicas inmunológicas, microbiológicas y de biología molecular.
- Describir la frecuencia de TBb en las unidades de producción lechera, mediante técnicas inmunológicas, microbiológicas y de biología molecular.
- Analizar los factores ocupacionales asociados con TBL y TBA por *M. bovis* en los trabajadores de las unidades de producción lechera.
- Evaluar la asociación entre las características socioeconómicas, nutricionales, estilos de vida, antecedentes patológicos y sanitarios en trabajadores con TBL y TBA por *M. bovis* de las unidades de producción lechera.
- Diferenciar el tiempo de exposición de los trabajadores hacia *M. bovis*, debido a las características epidemiológicas de los programas de sanidad animal y de los procesos de producción de cada uno de las unidades de producción lechera participantes.
- Genotipificar mediante la espoligotipificación los aislados de *M. bovis* de humano y bovino para conocer el parentesco genético.

4. HIPÓTESIS

La TBL y TBA por *Mycobacterium bovis* en trabajadores de las unidades de producción lechera de Tizayuca, Hidalgo, México, se aso-

cia con la exposición ocupacional, las características socioeconómicas, nutricionales, estilos de vida, antecedentes patológicos y sanitarios.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Epidemiología de la Tuberculosis en el mundo

La Tuberculosis (TB) ha sido identificada como una emergencia mundial desde 1994, debido principalmente a su asociación con el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (VIH/SIDA) y a la aparición de cepas farmacorresistentes (WHO, 1994a). No obstante, esta enfermedad infecciosa puede ser curable cuando se sigue el tratamiento oportuno y correcto (WHO, 2004). La TB es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, la mayor carga de la enfermedad la presentan los países pobres, ya que cerca del 90% de las personas afectadas se concentran en los países tropicales, especialmente de Asia, África y América (Figura 1) (Dye, 2006; OPS, 2004).

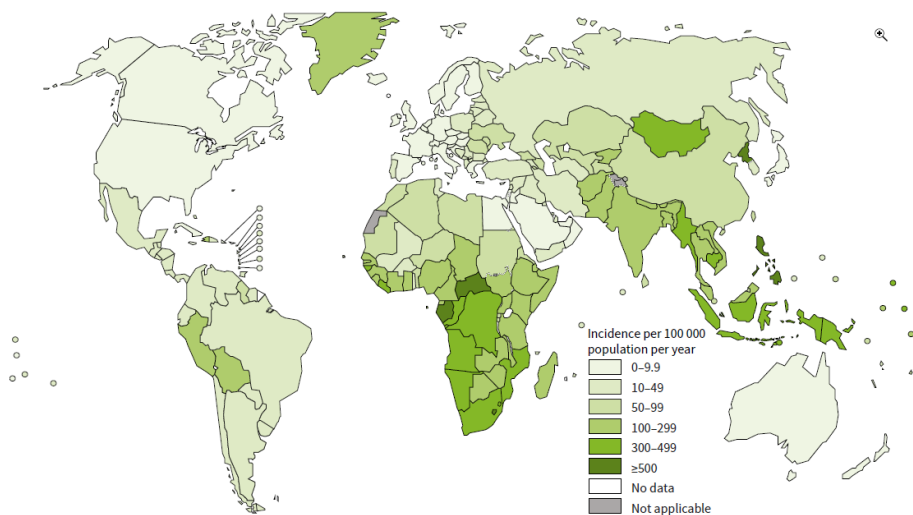


FIGURA 1. Incidencia Mundial de Tuberculosis 2022.

Fuente: Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2022 hubo 10.6 millones de nuevos casos de tuberculosis (133 casos por 100 mil habitantes). La mayoría de ellos se presentaron en la región del sureste de Asia (46%) y África (23%), el resto en el Pacífico Occi-

dental (18%), con pequeñas proporciones en la región del Mediterráneo Oriental (8%), América (3%), Europa (2%). En ese mismo año se diagnosticaron 7.5 millones de personas con la enfermedad y la mortalidad en 1.3 millones de fallecimientos, cabe destacar que no incluye esta cifra a las 167,000 defunciones correspondientes a personas infectadas por VIH-SIDA (WHO, 2022).

Con respecto al costo de la enfermedad, en el 2008, el presupuesto destinado a los programas nacionales en 90 países que concentran al 91% de los casos mundiales de TB, suma alrededor de \$2,300 millones de dólares; cifra que equivale a \$100.00 y \$300.00 dólares/paciente (Figura 2) (WHO, 2008).

La coinfección de TB y VIH/SIDA es común en países en desarrollo y presentan un sinergismo mortal. Los pacientes infectados por VIH/SIDA tienen mayor riesgo de progresión a TBA. Por ejemplo, en África subsahariana el 60% de los pacientes con TB están coinfectados con VIH/SIDA, además se ha descrito que de cada tres personas que fallecen por VIH/SIDA, una presenta coinfección con *M. tuberculosis* (Williams and Dye, 2003; McShane, 2005).

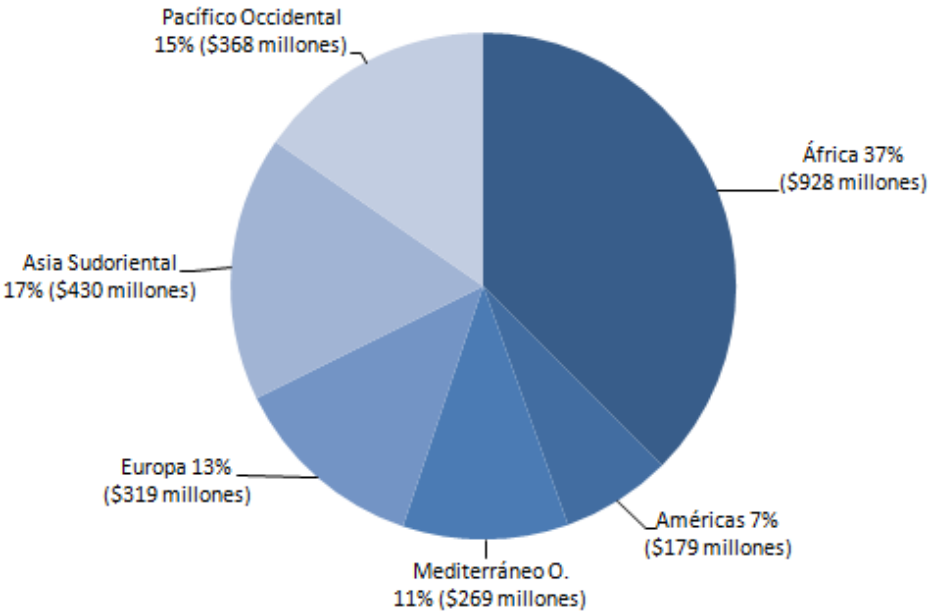


FIGURA 2. Costo mundial estimado de Tuberculosis (US dls).

Fuente: World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. (WHO/HTM/TB/2008.393). Geneva: World Health Organization, 2008.

5.2. Epidemiología de la Tuberculosis en México

La incidencia de TB pulmonar ha mantenido un decremento sostenido en los últimos años y pasó de 16.6 casos por 100 mil habitantes en 1990 a 15.4 por 100 mil habitantes en el año 2021(Figura 3) (Secretaría de Salud, 2021). La tuberculosis pulmonar sigue siendo la de mayor frecuencia (78.7%) y relevancia en la salud pública por ser el tipo de transmisión más importante, el resto se distribuye en miliar 4.7%, gangliomar 4.6%, pleural 3.2%, meníngea 2.3%, intestinal 2%, ósea 1.2%, y la diferencia por otras formas (Secretaría de Salud, 2022). Sin embargo, considerando que los métodos diagnósticos son poco sensibles y específicos, se presume una subestimación del 40%, es decir que sólo se detecta uno de cada cuatro casos nuevos. De ahí que cada año, deben de considerarse 50 casos nuevos por cada 100 mil habitantes (García-García, 2007; López, 2008). La mortalidad por TB en 1990 era de 7.1/100 mil habitantes, en tanto para 2021 disminuyó a 1.7/100 mil habitantes (Figura 3) (Secretaría de Salud, 2021).

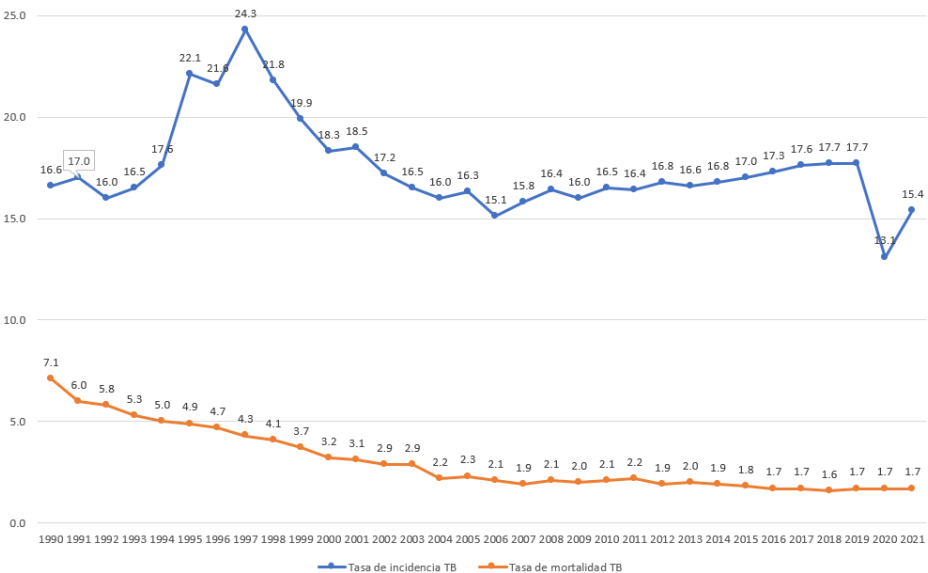


FIGURA 3. Epidemiología de la Tuberculosis en México en todas sus formas 1990-2021.

Fuente: Secretaría de Salud Dirección General de Epidemiología. Anuarios de Morbilidad 1990-2021. Cifras preliminares 14 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2022>

En 2022, México tuvo una incidencia total de 26,511 casos notificados con una incidencia de 28 casos/100 mil habitantes, los cuales se

presentaron principalmente en población en edad productiva. El tipo de TBh más común en el país es la pulmonar abarcando el 79% del total de casos, y se registró que 67% de los afectados tienen alguna enfermedad asociada o malos hábitos, entre las principales están con un 30% la diabetes (controlada y descontrolada), desnutrición 16%, tabaquismo 16%, alcoholismo 14%, usuario de drogas 12%, VIH-Sida 9%, enfermedades inmunosupresoras 6%, entre otras (Ponce de León, *et al.*, 2004; Castellanos, 2008, Secretaría de Salud, 2022).

Los casos de tuberculosis se concentran en el norte y sur del país, donde los flujos migratorios son altos al igual que los índices de insalubridad, la violencia y uso de drogas, las tasas más altas por cada 100,000 mil habitantes se concentran al norte del país en los estados de Baja California con 58.5, Sinaloa 38.7, Sonora 36.5, Tamaulipas 32.0, Nayarit 28.5, Nuevo León 27.8, Baja California Sur 24.0 y al sur del país Tabasco con 28.5, Guerrero 25.9, Quintana Roo 25.9, Veracruz 22.7, Chiapas 22.6, Campeche 18.1 (Secretaría de Salud, 2022).

Del total de casos de TB notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, más del 85% de casos son confirmados por algún método de laboratorio (baciloscopia, cultivo o histopatología). La TB pulmonar representa el 78.7% de los casos, e inicia tratamiento el 95% de los diagnosticados, y se estudia al 95% de los contactos, con un promedio de 4.2 contactos por cada uno de los casos (Secretaría de Salud, 2001; Secretaría de Salud, 2022).

Los Servicios Estatales de Salud y los Institutos Nacionales de Salud, han identificado 826 casos de TB farmacorresistente acumulados del 2000 al 2009, 165 (20%) de ellos se asocian con enfermedades concomitantes como la Diabetes mellitus, 91 (11%) son menores de 19 años y 66 (8%) tiene VIH/SIDA. En doce estados se concentra el 62% de estos casos: Veracruz, Tamaulipas, Nuevo León, San Luis Potosí, Chiapas, Puebla, Oaxaca, México, Guerrero, Michoacán, Sinaloa y Baja California (Secretaría de Salud, 2009b).

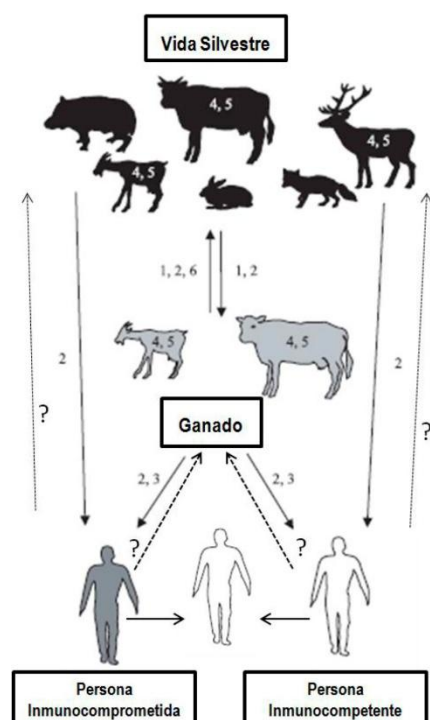
5.3. Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB)

El término TB se utiliza para las enfermedades que son causadas por bacterias pertenecientes al CMTB (Abalos y Retamal, 2004; Amanfu, 2006; de la Rua-Domenech, 2006). Esta enfermedad infecciosa es causada por varias especies del CMTB: *Mycobacterium tuberculosis* (el principal causante de TB humana), *M. bovis* (TB bovina), *M. bovis*

(BCG, Bacillus Calmette-Guérin), *M. africanum* (TB humana en África tropical), *M. microti* (TB en los roedores) *M. canetti* (aislado recientemente en pacientes expuestos en África) (Acha y Syfres, 2001; Murray *et al.*, 2003; Biet *et al.*, 2005; Djelouadji *et al.*, 2008).

5.4. Transmisión del Bovino al Humano

Algunos autores consideran que entre el uno y el 15% de los casos de TB humana a nivel mundial pueden deberse a *M. bovis*, estimando que por este agente hay una incidencia de 90,000 a 1'350,000 casos (Cosivi *et al.*, 1998; Ashford *et al.*, 2006). Como población en riesgo a la infección por *M. bovis* deben incluirse a las personas que consumen leche no pasteurizada, a la exposición ocupacional de trabajadores de rastros y unidades de producción lechera, veterinarios, así como cazadores, pacientes con VIH-SIDA y sujetos con compromiso inmunológico (Figura 4) (Zumárraga *et al.*, 1999; Ayele *et al.*, 2004; Fritsche *et al.*, 2004; Biet *et al.*, 2005; Ashford *et al.*, 2006).



Esquema de las posibles vías de transmisión de *M. bovis* entre el medio ambiente, la vida silvestre, el ganado y los seres humanos.

1. Infección por materiales contaminados
2. Infección por aerosoles
3. Infección por la ingestión de productos derivados
4. Transmisión vertical
5. Transmisión horizontal
6. Infección por depredación

Fuente: Modificado de Biet *et al.*, 2005.

FIGURA 4. Vías de transmisión y de infección por *M. bovis*.

La transmisión ocurre cuando el microorganismo es ingerido o inhalado por las personas. Las lesiones extrapulmonares pueden ocurrir

por el consumo de leche contaminada, por ello se ha implementado la pasteurización de la leche, lo que ha constituido una rutina para eliminar al agente etiológico en todo el mundo (Ellner *et al.*, 1993; Abalos y Retamal, 2004; Esteban *et al.*, 2005; Biet *et al.*, 2005; de la Rua-Domenech, 2006).

En México se conoce que la prevalencia en el ganado especializado en la producción de leche es del 16% y de manera extraoficial puede ser tan alta como del 60% al 70% en algunos hatos (Pérez-Guerrero *et al.*, 2008).

En la frontera México-Estados Unidos, se realizó un estudio de casos de TB durante 12 años (Dankner *et al.*, 1993), donde se reportó que cerca del 70% de los casos de TB por *M. bovis* provenían de personas nacidas en México o nacidas en Estados Unidos de América, con historial de visitas frecuentes a México. Asimismo, en la ciudad de Nueva York (CDC, 2005), de un total de 3,123 casos de TB humana, el 1% (35) fue por *M. bovis*; de los cuales el 50% se presentó en menores de 15 años, y 20 de los casos fueron personas que nacieron en México. En otro estudio en trabajadores de unidades de producción lechera en el condado del Paso, Texas; en 124 de ellos se realizó la prueba de TST, de los cuales 48 (39%) fueron positivos, y al considerar el lugar de nacimiento, 34/48 fueron mexicanos (Pillai *et al.*, 2000).

Un estudio en nuestro país, reportó 9/50 muestras de esputo positivas a baciloscopia (BK) atendidas en diferentes Servicios de Salud y 41/50 fueron BK negativas, en tres muestras se aisló *M. bovis* y tres presentaron cultivo mixto con *M. tuberculosis* y *M. bovis*. (Toledo *et al.*, 1999). En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran (Centro hospitalario de 3er nivel) de la Ciudad de México, en un periodo de 6 años se diagnosticaron 52 casos de TBh por *M. bovis*, que correspondía al 25.6% del total de casos durante el periodo de estudio (Franco-Cendejas, 2008).

5.5. Tuberculosis bovina (TBb)

La infección por *M. bovis* se ha descrito en varias especies domésticas y en animales salvajes, por lo que se considera que todos los mamíferos terrestres son susceptibles a la infección por esta micobacteria (Morris *et al.*, 1994; Cousins 2001; Lisle *et al.*, 2001).

La TBb es una enfermedad infecto-contagiosa, crónica, caracterizada por la formación de granulomas con contenido caseoso, con ten-

dencia a la calcificación, no vascularizados; según su tamaño y ubicación causan signologías variadas, por ejemplo, emaciación progresiva, en ocasiones fiebre fluctuante, debilidad e inapetencia (Lüchter, 2004). Afecta principalmente al aparato respiratorio, presentándose granulomas o tubérculos en pulmones, linfonódulos, en algunos otros órganos que con frecuencia son causa del decomiso y desecho de las canales en el rastro. Por ello, la importancia de la TBb radica en las pérdidas económicas que ocasiona a la ganadería, principalmente como barrera no arancelaria para la exportación de ganado y del riesgo que representa para la salud pública (García *et al.*, 2005).

En México se han estimado pérdidas por 40 millones de dólares anuales, tan solo por el desecho de ganado enfermo, sin considerar la disminución del 17% en la producción de leche, la reducción en la ganancia de peso, 15% en la tasa de conversión alimenticia, y disminución del 6% de la fertilidad (WHO, 1994b). Por otra parte, la exportación de ganado bovino en pie a los Estados Unidos de América puede verse afectada por la presencia de esta enfermedad, representando una pérdida de divisas de 450 millones de dólares anuales (García *et al.*, 2005).

Estudios epidemiológicos sugieren que los factores de riesgo más importantes en la ocurrencia y diseminación de la TB bovina, dentro de un hato, son el número de animales infectados, la cantidad de animales susceptibles y las medidas tomadas para prevenir la diseminación de la TBb. A pesar de que no todos los animales infectados transmiten la enfermedad, aquellos con cuadros respiratorios o con mastitis tuberculosa son la principal fuente de infección; además de que *M. bovis* puede estar presente en orina, secreciones genitales, semen o deposiciones, lo que facilita su transmisión (Cousins 2001; Abalos y Retamal, 2004).

Para controlar y erradicar la TBb en nuestro país, en 1996 se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-1995, Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*) (García *et al.*, 2005), que con recursos económicos del Gobierno Federal, Estatal y de los productores ha fortalecido la vigilancia epidemiológica y los programas para disminuir el riesgo de infección en la población bovina. Después de haber realizado en el 2023 pruebas de tuberculina a la población bovina en el país, se concluyó que en el 66% de la superficie territorial hay una prevalencia menor del 0.5%, lo que representa aproximadamente 238,067 hatos ganaderos y una población estimada de 14.5 millones de cabezas de ganado; en el resto del país la prevalencia

promedio es de 2.05%, excepto en las zonas lecheras que consideran las autoridades sanitarias del 16.5% del territorio nacional (SAGARPA, 2011; SAGARPA, 2023).

Los objetivos de la Campaña consideran que la erradicación de esta enfermedad es necesaria para evitar el riesgo hacia la población humana, la mejora de la productividad de los bovinos, el evitar las pérdidas económicas y las restricciones en la movilización de animales a nivel nacional e internacional (SAGARPA, 2011).

En el 2023, está en proceso de cancelarse la Norma Oficial Mexicana antes citada, en su lugar se tendrá el Acuerdo para la Operación de la Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*), para ello, la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER) puso a disposición de los interesados el enlace <https://www.cofemersimr.gob.mx/portales/resumen/56693> del anteproyecto de acuerdo, para que los interesados en el tema hagan los comentarios que consideren necesarios para ser considerados por la autoridad sanitaria antes de su publicación oficial.

5.6. Diagnóstico de tuberculosis

La TBh se manifiesta en dos formas principales: enfermedad activa (TBA) e infección latente (TBL) (Barrios-Payán *et al.*, 2010). En esta última no hay sintomatología clínica ni es transmisible, debido a que la respuesta inmune es capaz de contener el crecimiento del patógeno, pero no de eliminarlo, de manera que la bacteria persiste en el organismo manteniendo una baja o nula actividad de replicación (Cardona *et al.*, 2004; Leyten *et al.*, 2006).

Tuberculosis Latente (TBL)

La importancia de la TBL radica en el riesgo de reactivación de la infección, favorecida por condiciones como la coinfección con VIH y los trastornos metabólicos como diabetes, obesidad y malnutrición que suprimen al sistema inmunológico, favoreciendo la reactivación de la infección (Barrios-Payán *et al.*, 2010). De aquellos individuos que presentan TBL solo del 5 al 10% desarrollarán TBA durante el curso de sus vidas, sin embargo, el riesgo aumenta del 5 al 15% por año, en presencia de inmunosupresión (Ahmad, 2011; Lalvani, 2007).

Históricamente, aún después de 100 años la prueba más utilizada para el diagnóstico de la TBL es la prueba cutánea de hipersensibilidad

retardada al Derivado Proteico Purificado (PPD, por sus siglas en inglés) (American Thoracic Society, 2000). Esta prueba, también conocida como tuberculina (TST, por sus siglas en inglés), es el principal método utilizado en México para identificar la exposición a *M. tuberculosis* (Barrios-Payán *et al.*, 2010).

Prueba Cutánea de Tuberculina (TST)

Permite conocer después de seis a ocho semanas posteriores a la exposición si un individuo estuvo en contacto con alguna micobacteria (Lalvani, 2007). La TST es una prueba basada en la hipersensibilidad retardada en respuesta a una mezcla cruda de antígenos que forman parte de la estructura antigénica de *M. tuberculosis*, *M. bovis*, BCG y diversas micobacterias no tuberculosas, por lo tanto, no puede distinguir entre la infección por microorganismos del CMTB y la sensibilización con otras micobacterias ambientales (Barrios-Payán *et al.*, 2010; Araujo *et al.*, 2004). A pesar de lo anterior, en muchas regiones del mundo es el único método disponible para el diagnóstico de TBL.

Para realizar la TST se utiliza la técnica de Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica, en la cara ventral del brazo, de 0.1 mL de PPD RT-23 de 2 UT o 5 UT de PPD-S. La lectura se realiza a las 48-72 horas, midiendo los mm de la induración que se obtenga en la zona de la inyección y haciendo la medición según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo (Caminero *et al.*, 1996).

La respuesta inmunológica es mediada por células, que da lugar a una reacción inflamatoria con una importante infiltración celular en la dermis, lugar donde es depositada la tuberculina. Esta respuesta se puede detectar mediante una induración visible y palpable de la zona cutánea donde se practicó la prueba. Se puede acompañar de edema, eritema y a veces vesiculación, necrosis y linfadenitis regional (American Thoracic Society, 1981; American Thoracic Society, 1990). La reacción tuberculínica, junto con la edad, los antecedentes vacunales o de TB y la presencia de inmunodepresión, deben ser tomados en cuenta, para tomar una decisión con respecto a la lectura del PPD (Caminero *et al.*, 1996).

La interpretación correcta de esta prueba servirá al médico para guiar su tratamiento, el valor más bajo 5 mm, se toma en cuenta sólo en personas anérgicas tales como los infectados por VIH, o en quienes toman corticosteroides a dosis altas, este valor se considera también

positivo en niños con exposición reciente a la infección tuberculosa y en presencia de desnutrición de tercer grado. El punto de corte de 15 mm indica un bajo riesgo de TB y, la media aritmética de la prueba se sitúa en los 10 mm. Cualquier persona con TST inicialmente negativa y que en otra prueba subsecuente, realizada en los dos años siguientes, obtenga una lectura de 10 mm (conversión tuberculínica), deberá interpretarse como infección reciente con alto riesgo de progresión activa (Carrada, 2002). La vacunación con BCG puede causar falsos positivos, pocos años después de su aplicación (0-5 años) y cuando suceden, las reacciones son de moderada intensidad (5-10 mm de induración) (Jasmer *et al.*, 2002).

En países con prevalencia moderada a alta de TBh, como es el caso de México, el punto de corte de la TST es de 10 mm. En caso de que los sujetos se detecten como positivos (TST $\geq$ 10 mm induración) es importante descartar que tenga TBA, ya que el riesgo es mayor en el periodo temprano posterior a la infección. Los individuos recientemente expuestos son una prioridad para el escrutinio y si son positivos, remitirse a las autoridades de salud para que se les de tratamiento adecuado (American Thoracic Society, 2000); en caso de descartarse la TBA, deberá administrarse tratamiento para TBL. Algunos estudios muestran que cuando los individuos presentan $\geq$ 20 mm de induración, tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad en el seguimiento a corto plazo (Orlando *et al.*, 2010).

En estudios de base poblacional se ha demostrado que el riesgo para desarrollar enfermedad es hasta 82 veces mayor en los sujetos con PPD $>$ 15 mm entre los contactos domiciliarios (Moran-Mendoza *et al.*, 2007). En una cohorte de refugiados asintomáticos, en un seguimiento a 10 años se determinó que en aquellos individuos con TST $>$ 15 mm, la incidencia anual en los primeros 3 años fue de 213 (95% IC 150 - 300) por 100,000 personas-año y que en los 10 años subsecuentes 122 (95% IC, 90-165) por 100,000 personas año en promedio (Marks *et al.*, 2000). Sin embargo, existen otros estudios que cuestionan el tamaño de la induración resultado de la TST como factor pronóstico o como indicador de enfermedad activa al momento de la aplicación (Al Zahrani *et al.*, 2000).

Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IFN- γ)

Debido a los avances científicos en los campos de la genómica y las técnicas de inmunodetección, se ha impulsado en años recientes la

investigación hacia métodos para la detección temprana y rápida de la TB (Codecasa *et al.*, 2006). En países donde la vacunación se aplica de manera sistemática o en donde la alta tasa de infección con micobacterias saprofitas ambientales complica el serodiagnóstico por el alto grado de reacción cruzada que se observa (Schölvínck *et al.*, 2004; Ravn *et al.*, 2005; Hill *et al.*, 2005; Goletti *et al.*, 2005). Estos métodos diagnósticos basados en la cuantificación *in vitro* de la respuesta inmune celular, conocidos como IGRA (por sus siglas en inglés), se evalúa la proliferación celular y se detecta la liberación de interferón gamma (IFN- γ) en respuesta a antígenos específicos micobacterianos (Lalvani, 2007).

Las células T son estimuladas con ESAT-6 y CFP-10, dos antígenos codificados en la región de diferencia 1 (RD1) que se perdió en la cepa vacunal BCG durante su atenuación y se encuentran casi exclusivamente en el CMTB (Codecasa *et al.*, 2006; Araujo *et al.*, 2004). El IFN- γ es una citocina, producida por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, que activa a los macrófagos infectados con la consiguiente liberación de IL-1 y TNF- α que limitan el crecimiento y multiplicación de las micobacterias. Aunque la producción de interferón gamma *per se*, es insuficiente en el control de la TB, su participación es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a dicho microorganismo. Los individuos con deficiencias en los receptores o en los genes de esta molécula son más susceptibles de padecer infecciones micobacterianas más frecuentes y más graves (Karam *et al.*, 2008).

Existen dos técnicas *in vitro* para el diagnóstico de TBL: el QUANTIFERON-TB (QFT-TB) (Cellestis, Victoria y Australia) y el T-SPOT.TB (ELISPOT) Oxford Immunotec, Oxford, UK). (Luetkemeyer *et al.*, 2007).

ELISPOT se basa en el mismo principio que el QFT-TB, la identificación de linfocitos T productores de interferón gamma en respuesta a ESAT-6 y CFP-10. Con el QFT-TB se utilizan los mismos antígenos y controles; sin embargo, la diferencia es que QFT-TB se usa sangre total y para ELISPOT se necesita la separación de células mononucleares para su estimulación (Ferrara *et al.*, 2006).

Menzies y colaboradores (Menzies *et al.*, 2007) realizaron un meta-análisis a fin de comparar los estudios de liberación de IGRA's con las pruebas cutáneas de tuberculina para diagnosticar TBL. En 22 estudios en donde se evaluó la sensibilidad utilizando la tuberculosis

como una medida indirecta de infección latente, mediante tres pruebas (TST, QFT-TB y ELISPOT). La sensibilidad agregada de la prueba de tuberculina fue del 71% (intervalo de confianza 95%, IC: 65,74; 14 estudios), de QFT-TB fue 76% (IC 95%: 70,83; 13 estudios), y en ELISPOT fue 88% (IC 95%: 81,85; 12 estudios), con una heterogeneidad significativa ($p<0.001$). Al analizar la especificidad agregada fue 66% (IC 95%: 46,86) para TST (8 estudios). La especificidad fue mayor para la prueba IGRA's: la especificidad agregada fue 97% (IC 95%: 95,99) para QFT-TB (9 estudios) y 92 % (IC 95%; 88,95) para ELISPOT (4 estudios). La heterogeneidad fue significativa en las tres pruebas ($p<0.01$). Ninguno de los estudios incluyó una referencia estándar, por lo que existió la posibilidad de que algunos de los pacientes incluidos pudiesen tener TBL. La TST fue más específica entre los que no habían recibido la vacuna BCG (especificidad agregada 98%, IC 95%: 96,100; 3 estudios) que entre los que habían sido vacunados (especificidad agregada 56%, IC 95%: 34,78; 5 estudios). Las estimaciones de la especificidad para el QFT-TB fueron similares entre quienes habían sido y no habían sido vacunados. Los autores del meta-análisis concluyen que los IGRA's son prometedores y tienen una buena especificidad, pero que es preciso realizar más estudios.

Tuberculosis Activa (TBA)

El diagnóstico de TBA está basado principalmente en el examen microscópico (baciloscopia) para detectar bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) por tinción de Ziehl-Neelsen y la técnica de fluorescencia, así como el cultivo en medio de Löwestein-Jensen (Navarro-Reynoso *et al.*, 2006).

Cuando se sospecha de TB pulmonar, por lo general el paciente presenta tos crónica y puede haber evidencia radiológica de lesiones pulmonares, que con mayor frecuencia se presentan en la zona apical del pulmón derecho. Una vez realizada la historia clínica completa, se continua con el diagnóstico de laboratorio por medio de la baciloscopia seriada de esputo (3 muestras), de la primera hora de la mañana en días distintos, para demostrar la presencia de BAAR (Secretaría de Salud, 1995; Murray *et al.*, 2003); para el diagnóstico definitivo se realiza el cultivo y la identificación de la especie infectante (Caminero, 2003). La sensibilidad de la baciloscopia es del 22 al 80% debido a que es necesario que la muestra tenga entre 5,000 y 10,000 bacilos/mL de muestra (OPS, 2008).

También se ha determinado el papel de los IGRA como predictores de TBA entre los contactos cercanos de pacientes con tuberculosis con cultivo positivo, tanto en países de baja, intermedia y alta prevalencia. Kik y colaboradores evaluaron 433 contactos cercanos de inmigrantes en Holanda y encontraron que el valor predictivo positivo (VPP) para desarrollar TBA fue de 3.8% para TST >15 mm, 2.8% para Quantiferon Gold (QFT-GIT) y 3.3% para ELISPOT. De manera relevante 3/8 casos confirmados por cultivo tuvieron un resultado negativo por IGRA (Kik *et al.*, 2010).

Un estudio realizado en Gambia, en el cual se comparó el valor predictivo de los IGRA y de la TST en 2,348 contactos domiciliados de tuberculosis. Individualmente solo un poco más de la mitad de las pruebas fueron positivas inicialmente en aquellos que desarrollaron TBh, sin embargo, en combinación 71% de los casos fueron positivos para una u otra prueba (Hill *et al.*, 2008). En una cohorte de contactos de pacientes con TBA a la cual se siguió durante 4 años, el 20.8% fueron positivos a IGRA, de los cuales el 12% progresó a TBA, y de manera relevante, el 100% de los casos activos al seguimiento tuvieron un IGRA basal positivo (19/19) (Diel *et al.*, 2011).

Además de la positividad *per se* de los IGRA como predictores, se ha relacionado la magnitud de la respuesta de secreción de IFN- γ como un marcador de progresión. En un estudio con seguimiento de 2 años, la media de secreción de interferón posterior a la estimulación con ESAT-6 o CFP-10, fue significativamente mayor (1,553 pg/mL vs 18 pg/mL $P < 0.001$) en aquellos que desarrollaron TBA durante el seguimiento, comparado con aquellos que permanecieron solo con TBL (Doherty *et al.*, 2002).

Es frecuente encontrar discrepancias entre los resultados de TST y los IGRA, los cuales son difíciles de interpretar. A este respecto, un estudio reciente, demostró que en los contactos de individuos con TBA, la respuesta a ESAT-6/CFP-10 en presencia de una TST positiva >15 mm, correlaciona con una menor actividad micobactericida, medida por un ensayo de inmunidad celular *in vitro*, a diferencia de aquellos individuos con TST >15 mm pero sin respuesta a ESAT-6 o CFP-10, quienes presentan una mayor respuesta celular *in vitro* (Kang *et al.*, 2010). Lo anterior, da sustento a lo propuesto por algunos grupos de investigadores quienes sugieren que la combinación de ambas herramientas diagnósticas (TST e IGRA) puede ser de mayor utilidad sobre todo en países con alta carga de la enfermedad (Dheda *et al.*, 2009).

Diagnóstico Inmunológico y Molecular

Los métodos inmunológicos detectan anticuerpos y antígenos circulantes en el paciente y los métodos moleculares permiten identificar y genotipificar los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* y de *M. bovis* (Navarro-Reynoso *et al.*, 2006; Palma-Nicolás y Bocanegra-García, 2007).

Los métodos inmunológicos (Palma-Nicolás y Bocanegra-García, 2007): se basan en la detección de anticuerpos séricos formados contra antígenos de *Mycobacterium*, los cuales pueden ser proteínas, lípidos o hidratos de carbono, o bien en la identificación de antígenos específicos del bacilo en secreciones del paciente mediante el uso de anticuerpos monoclonales generados “*ex vivo*” (Menzies *et al.*, 2007).

- Pruebas basadas en la detección de anticuerpos: detectan la respuesta inmunológica que se organiza ante la infección, a pesar de que casi no exista o se encuentra disminuida en los individuos infectados asintomáticos (con TB latente). La clase de inmunoglobulina que se detecta (IgG o IgM) podría indicar si el proceso infeccioso se encuentra o no en curso. Son sencillos de realizar, de bajo costo, no invasivos; pero una de las principales limitaciones es la carencia de antígenos altamente específicos y sensibles (Palma-Nicolás y Bocanegra-García, 2007).
- No solamente los antígenos proteicos son candidatos a ser considerados para el inmunodiagnóstico. La pared celular de *M. tuberculosis* es extraordinariamente rica en lípidos, glucolípidos y azúcares complejos para los que se ha demostrado que se organiza una respuesta inmune humoral durante la infección (Cardona *et al.*, 2002; Fujita *et al.*, 2005).
- Pruebas basadas en la detección de antígenos: detectan antígenos específicos del patógeno en el suero y otras secreciones, particularmente en la orina, mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos. El antígeno más utilizado en el inmunoanálisis es el LAM, seguido de algunas proteínas de secreción de la micobacteria (Palma-Nicolás y Bocanegra-García, 2007).

5.7. Factores de Riesgo

Se estima que anualmente existen 9 millones de nuevos casos de TB en el mundo, de estos un tercio mantiene un estado de TBL, de los que se calcula que de un 5 al 10% desarrollará eventualmente la enfer-

medad (WHO, 2010). El patógeno es completamente eliminado solo en el 10% de las personas infectadas, mientras que en los casos restantes, la respuesta inmune solo logra contener la infección ya que algunos bacilos evaden la respuesta inmune celular del huésped y permanecen en estado no replicante (latente) (Ahmad, 2011).

El entendimiento de los mecanismos que conducen al establecimiento de la infección latente y la reactivación ha progresado en los últimos años, sin embargo, aún no es posible del todo predecir quienes desarrollarán reactivación. Se conocen algunos factores de riesgo que predisponen a la reactivación y en quienes es conveniente realizar el escrutinio de la TBL. Existen dos categorías de candidatos: aquellas personas que tienen probabilidad de haber sido infectados recientemente y los que se encuentran en mayor riesgo de tuberculosis debido a ciertas condiciones clínicas como son: usuarios de drogas intravenosas, enfermedad renal terminal, silicosis, diabetes mellitus, uso de inmunosupresores, neoplasias hematológicas, desnutrición o aquellos en los que han disminuido más del 10% de peso ideal o pacientes en quienes se ha realizado gastrectomía o bypass yeyuno-ileal (Jasmer *et al.*, 2002).

En la TB existe una relación constante y duradera, entre el ambiente, el estado de salud y la genética del individuo. En el hospedero, los factores importantes en este proceso dinámico son: la edad, el estado nutricional, el estrés físico y emocional, el funcionamiento del sistema inmune, enfermedades intercurrentes, el ambiente social, el acceso a la atención de la salud y posiblemente el genotipo (incluido el sexo) (Iademarco y Reichler, 2006). Para el caso específico de *M. bovis*, se desconoce su comportamiento durante la infección latente así como los factores de riesgo para su reactivación, se asume que su comportamiento es similar a *M. tuberculosis* sin que existan estudios al respecto.

El 90% de los estados de desnutrición en nuestro medio son ocasionados por una sola causa, la alimentación inadecuada, en términos de alimentación pobre o excesiva, determinada por la ignorancia, la accesibilidad que se tenga a los alimentos, el hambre, la falta de higiene o bien por alteraciones en la calidad y la cantidad de los alimentos consumidos, entre otros factores (Avila, 1990). Existe una relación interactiva entre desnutrición y la TBA, porque la desnutrición prolongada expone al organismo a una invasión fácil de enfermedades infectocontagiosas y la infección por TB conduce o agrava la desnutrición (Núñez-Rocha, *et al.*, 2000; Gupta, *et al.*, 2009). La trascendencia de encontrarse en un estado nutricional inadecuado es porque se desenca-

denarían trastornos en muchas de las funciones del organismo, principalmente las inmunológicas (Handa, 1994; Yoshikawa, *et al.*, 1994).

En diversos estudios realizados en Indonesia, Inglaterra, India y Japón, los investigadores han observado que el estado nutricional es significativamente menor en pacientes con TB pulmonar activa en comparación con controles sanos a partir de la medición de la albúmina sérica (Karyadi *et al.*, 2000). En Uganda un estado nutricional deficiente está asociado con adultos que presentan TB pulmonar (Shah *et al.*, 2001).

En la India, pacientes con TBA, tuvieron de 11 a 7 veces más probabilidades, respectivamente, de tener un IMC <18,5 y circunferencia del brazo <24 cm (Shetty, *et al.*, 2006). Pacientes con TBA, pueden presentar una reducción en el apetito, mala absorción de nutrientes y alteración del metabolismo de los micronutrientes, lo que conlleva a la pérdida de peso (Paton, *et al.*, 1999). La anorexia también es un factor que contribuye a debilitar al paciente, como se observó en una cohorte en EUA, aquellos pacientes diagnosticados con TBA, el 45% presentó pérdidas de peso y el 20% anorexia (Miller, *et al.*, 2000). También la desnutrición se ha asociado a presentaciones atípicas de la TBA. Los micronutrientes en la actualidad tienen un papel esencial para la salud humana, deficiencias de estos se consideran como la causa asociada más frecuente de inmunodeficiencia secundaria y de morbilidades de tipo infeccioso como la TB (Gupta, *et al.*, 2009).

La deficiencia de zinc puede afectar los mecanismos de defensas del hospedero de varias maneras, por ejemplo, puede disminuir la fagocitosis, conducir a la reducción en el número de células T circulantes y con ello reducir la reactividad a la prueba de tuberculina (al menos en animales, es lo que se ha observado) (Shah, *et al.*, 2001). En estudios *in vitro* se redujo la muerte celular por macrófagos con deficiencias de zinc y el posterior restablecimiento después de suplementarlo (Shankar, *et al.*, 1998).

Otros estudios han demostrado que la vitamina A desempeña un papel importante en etapas de inmunocompetencia en pacientes con TBA. Se ha reportado que esta vitamina inhibe la multiplicación de bacilos virulentos en los cultivos de macrófagos de humanos. Además, tiene un papel fundamental en la proliferación de linfocitos y en el mantenimiento de la función del tejido epitelial. La vitamina A es esencial

para el funcionamiento normal de los linfocitos T y B, en la actividad de los macrófagos y en la generación de respuesta mediada por anticuerpos. (Crowle and Ross, 1989; Gupta, *et al.*, 2009). Deficiencias en Vitamina D, E y C también se han encontrado en pacientes con TBA, en comparación con sujetos sanos (Wilkinson, *et al.*, 2000; Gupta, *et al.*, 2009).

La TBh es un riesgo ocupacional para el personal de salud con respecto a la población general en países en vías de desarrollo. Cada caso clínico implica que han ocurrido muchos casos de infección. Entre los factores que facilitan la transmisión nosocomial de TBh, se destaca el retardo en la sospecha y diagnóstico tardío de casos con TBh multi-resistentes (MDR-TB), inadecuada infraestructura para aislar a los pacientes, terapia eficaz tardía y falla en la utilización de protección respiratoria por el personal de salud. Otras investigaciones han establecido la importancia de la ventilación mecánica, el manejo inadecuado de toma de muestra para broncoscopías, cambios de ropa, autopsias, maniobras invasivas, nebulizaciones, esputo inducido y procedimientos en los laboratorios, lo que puede contribuir a la producción de aerosoles peligrosos. Además, el VIH-SIDA es considerado el factor más importante capaz de incrementar el riesgo de TB (Bates, *et al.*, 1995; McGowan, *et al.*, 1995; Menzies, *et al.*, 1995).

Otro factor que debe considerarse en los pacientes es su condición socioeconómica, fundamentalmente por dos razones: una, el ingreso familiar está asociado al consumo de alimentos y, dos, un determinado nivel educativo que permite a la población orientar su consumo (Cantewell, *et al.*, 1998; Hudelson, 1995).

6. MÉTODOS Y MATERIALES

Lugar de estudio

Unidades de Producción Lechera ubicadas en el municipio de Tizayuca al sur del estado de Hidalgo (Figura 5). Tiene una extensión de 220 has con 126 unidades de producción lechera, cada uno con una superficie promedio de 5,500 m², con una población estimada de 26,000 cabezas de ganado bovino especializado en la producción de leche, principalmente de la raza Holstein-Friesian y sus cruza. El 64% son vacas en producción de leche, el 14% son vacas con seis meses de gestación y en periodo de descanso lácteo, el 6% son vaquillas a primer parto (15-24 meses), y el 16% son becerras en recría (<15 meses).

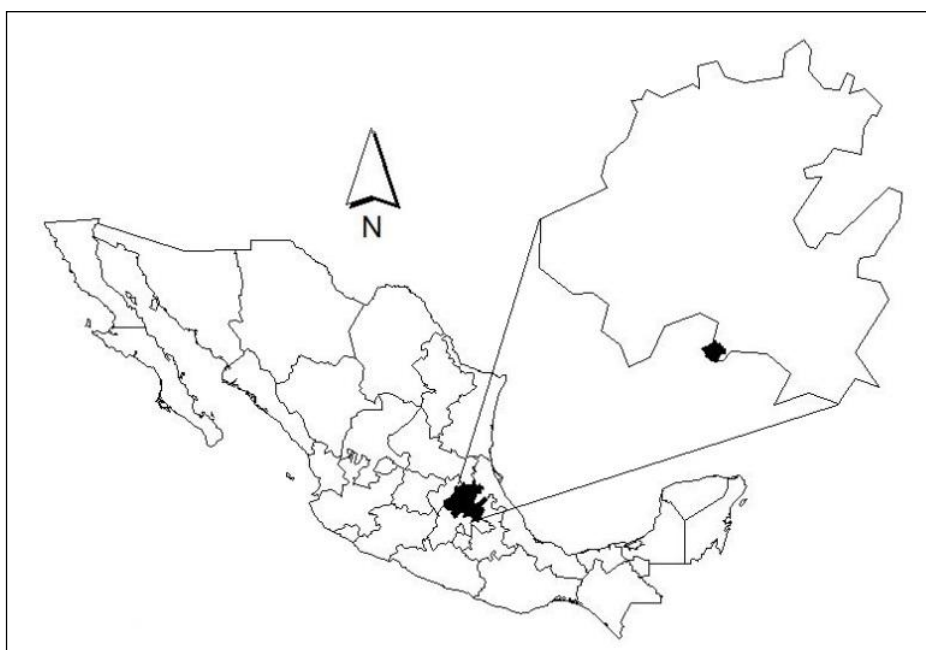


FIGURA 5. Ubicación geográfica del lugar de estudio (elaboración propia).

Población humana

Se invitaron a todos los trabajadores mayores de 18 años de edad, de cualquier género, con estado de salud indistinto, sin importar la antigüedad laboral, que aceptaran participar en el estudio voluntariamente y firma de la carta de consentimiento informado. Se realizó cuestionario con datos generales, características sociodemográficas, laborales, antecedentes migratorios, vivienda, estilos de vida y antecedentes patológicos.

Población bovina

La población bovina incluyó hembras mayores de 18 meses de edad (≥ 350 kg de peso vivo) reactoras a la prueba de tuberculina.

Toma de muestras biológicas y pruebas diagnósticas

A los trabajadores se les tomó una muestra de sangre venosa en la región anterior del antebrazo, para la determinación de glucosa, biometría hemática completa y para el ensayo de liberación de interferón gamma (IFN- γ). Además, se les realizó examen general de orina y tele-radiografía de tórax antero-posterior. Las placas fueron interpretadas

por un médico radiólogo. Los trabajadores que reportaron tos de más de dos semanas de evolución y sintomatología respiratoria, se les realizó baciloscopia y cultivo en tres muestras de expectoración. Los trabajadores que presentaron glucosa >100 mg/dL en ayuno, se les tomó otra muestra de sangre para determinar hemoglobina glucosilada (HbA1c).

A los bovinos muertos de forma natural, se les realizó necropsia para obtener muestras de ganglios linfáticos, pulmón, hígado y glándula mamaria para histopatología, cultivo y aislamiento.

Tuberculina (TST)

A todos los trabajadores que aceptaron participar en el estudio se les aplicó 0.1 mL de 5UI de PPD (Tubersol Sanofi-Pasteur, Toronto, Ca) en la cara ventral del brazo. La lectura se realizó a las 48-72 horas después de la aplicación, midiendo los mm de la induración según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo mediante un vernier de plástico (Caminero, 2003). Aquellos con induración menor a 10 mm, se les aplicó refuerzo, dos a tres semanas después.

A los bovinos, los médicos oficiales aplicaron la prueba de tuberculina con la cepa *M. bovis* AN5, de los dictámenes emitidos en los años de estudio se obtuvo la información para determinar la prevalencia de TBb (SAGARPA, 1996).

Ensayo de liberación de IFN- γ

Se obtuvieron las células mononucleares de la sangre periférica por el método de ficoll-Hypaque, se utilizaron los antígenos PPD (Statens Serum Institut, Copenhagen, DEN), ESAT-6 y CFP-10 (Lionex, Diagnostics & therapeutics, GmbH, Braunschweig, GER). Como control positivo se utilizó el mitógeno fitohemaglutinina (PHA, Sigma, St Louis, MO, USA). La interpretación de las placas se realizó en el equipo ImmunoSpot CTL analyzer (Cellular Technology Ltd, Shaker Heights, OH, USA). Para la interpretación de los resultados se utilizó el criterio de restar las unidades formadoras de placas (UFS) del medio (background) más 8 UFS. La prueba se consideró positiva si después de obtener la diferencia, se cuantificaban UFS.

Micobacteriología

Las muestras de expectoración y de órganos de bovinos, fueron digeridas y descontaminadas por el método de la N-acetil-L-cisteína-

hidróxido de sodio (NALC-NaOH) (Kent and Kubica, 1985), se realizó frotis y tinción de Zielh-Neelsen (ZN). El sedimento se inoculó en los medios MGIT (Growth Indicator Tube), en Lowenstein Jensen (LJ) y en Stonebrink (SB), el medio MGIT fue incubado en el equipo BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks MA, USA). Los cultivos fueron identificados como complejo MTB con sondas de DNA (AccuProbe, Gen-Probe, San Diego, CA, USA). La identificación de la especie *M. bovis* se realizó con Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) (Cobos *et al.*, 2003).

Caracterización molecular

La tipificación de los aislados de *M. bovis* de humanos y bovinos se realizó mediante espoligotipificación con el método descrito previamente (Kamerbeek *et al.*, 1997). Los resultados del código octagonal fueron capturados en la base <http://www.mbovis.org> para obtener el código internacional de la cepa.

Evento a estudiar

La variable dependiente se constituyó por la infección latente (TBL) (Prueba de Mantoux e IGRA's) y tuberculosis activa (TBA) (confirmada por baciloscopia y/o cultivo, manifestaciones clínicas compatibles con TB y telerradiografía de tórax). Las variables independientes fueron la exposición ocupacional de los trabajadores, considerando lugar de exposición, actividad laboral actual, horas de contacto con bovinos, antigüedad laboral en la unidad de producción lechera y en la cuenca lechera, antecedentes laborales en unidades de producción lechera fuera de la cuenca lechera y en otras industrias de riesgo. Con respecto a las unidades de producción lechera, el número de cabezas de ganado bovino, su dinámica poblacional, la prevalencia de TBb y las actividades de medicina preventiva que se realizan.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo univariado y bivariado, según el caso, se usó la prueba de χ^2 (o exacta de Fisher), prueba de "t" pareada y U de Mann-Whitney con el programa STATA versión 11.0 (Stata-Corp LP, College Station, Tx, USA). Se desarrolló un modelo de regresión logística no condicional, ajustando por variables potencialmente confusoras e incluyendo aquellas con $p \leq 0.20$ o relevancia biológica, se revisaron los supuestos para que las inferencias fueran válidas.

Aspectos éticos

El estudio fue revisado y aprobado por las Comisiones de Bioseguridad, Ética e Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública y por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

7. RESULTADOS

Selección de los participantes

De octubre de 2009 a abril del 2011, se reclutaron a 389 sujetos, se excluyeron: 10 por ser contacto de los casos de TBA, 9 no completaron las pruebas de laboratorio y expediente clínico, 39 eran familiares y 40 realizaban actividades varias que no reunían los criterios de inclusión. El análisis se realizó en 291 trabajadores pertenecientes a 52 unidades de producción lechera, de servicios médicos veterinarios y casa de matanza, que cumplieron los criterios de inclusión y expediente médico completo (Figura 6).

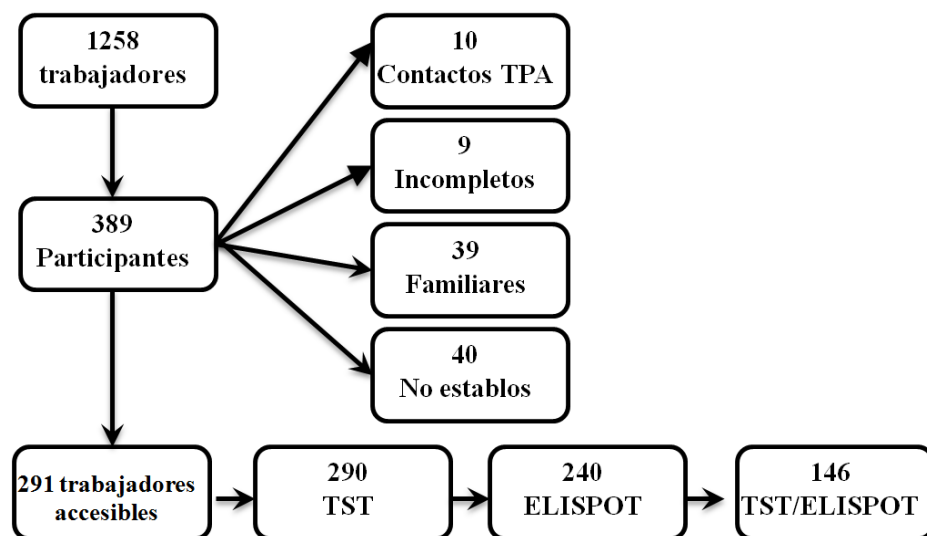


FIGURA 6. Población estudiada (elaboración propia).

Al mismo tiempo se estudiaron 556 bovinos de la raza Holstein-Friesian, con un rango de edad de 3 a 5 años provenientes del 20% (25/126) del total de unidades de producción lechera.

Características sociodemográficas

De los 291 trabajadores estudiados, 259 (89%) fueron hombres, la mediana de edad fue de 36 años (RIC 28-44). El 56% viven o han vivido dentro de una unidad de producción lechera en la cuenca lechera. El 36.2% son originarios del estado de Veracruz. El 90.5% de los trabajadores sabe leer y escribir. El 30% hablan algún dialecto indígena, el náhuatl predomina en un 90%. El 90% de los trabajadores ha consumido bebidas alcohólicas y el 70.6% lo hace consuetudinariamente. El 60.8% fuma o ha fumado alguna vez en su vida, la mediana del índice tabáquico en la población (número de años fumando x número de cigarros al día/20) es de 0.92 (RIC 0.35-3.4). El 10.8% alguna vez en su vida ha probado algún tipo de droga. El 35.9% ha utilizado leña para cocinar y 8.3% ha usado carbón vegetal. La mediana de peso y talla en las mujeres fue de 61 kg y 1.55 m, en los hombres 72 kg y 1.64 m. La frecuencia de desnutrición fue de 2.1% en mujeres y en los hombres de 0.68%; la obesidad fue del 20% en los hombres y del 13% en las mujeres.

En 41 unidades de producción lechera, la mediana de población es de 291 (RIC 224-400) cabezas, una densidad animal de 0.11 (± 0.052) por m², con una producción diaria de 5,097 (± 2039) L leche/establo y una mediana de 25 (RIC 22-26) L/vaca al día. Al año se desechan 50 (RIC 30-80) vacas por unidad de producción lechera principalmente por baja producción láctea, problemas reproductivos y podales, mueren 3 vacas (RIC 1-5) de causas naturales por unidad de producción lechera al mes. En la mayoría de las unidades de producción lechera tienen perros (58.5%) y gatos (27%) que deambulan libremente en sus instalaciones (Cuadro 2).

Exposición laboral

El 37.7% (109/289) de los trabajadores antes de laborar en la cuenca realizaron actividades en la industria como chofer, albañil, auxiliar, peón, secretaria, ayudantes, obreros, soldadores, entre otros. Los trabajadores tuvieron una mediana de antigüedad laboral en las unidades de producción lechera de la cuenca de 132 meses y en la unidad de producción lechera actual de 60 meses. El 23% (65/282) de los trabajadores ya había realizado actividades de riesgo en otros ranchos como ordeñador 37.5% (24/64), pasturero 7.8% (5/64), encargado 11% (7/64), médico veterinario 21.9% (14/64) y 21.8% (14/64) entre jornaleros, operadores de maquinaria y equipo (Cuadro 1).

Actualmente el 8.2% (24/291) de los trabajadores, por la actividad que realizan (secretarias, administradores y propietarios), no tienen

contacto con los bovinos, el resto tiene una mediana de exposición de 7 hr diarias considerando una cercanía con los bovinos de por lo menos 1 m. Las labores que realizan por nivel de exposición son a) alta, integrada por 29.9% (87/291) de ordeñadores, 10.7% (31/291) encargados de las unidades de producción lechera (capataz) y 3.8% (11/291) trabajadores de la casa de matanza y necropsias; b) media, 16.8% (49/291) médicos veterinarios y técnicos en salud animal, 14.8% se encargan de proporcionarles alimento al ganado (pastureros), 6.9% (20/291) labores de mantenimiento, 4.5% (13/291) operadores de maquinaria y equipo, 4.5% (13/291) crianza de becerros, c) baja, 8.2% (24/291) secretarías, administradores y propietarios (Cuadro 1).

Con base en los dictámenes oficiales de la Campaña de TBb, la prevalencia estimada de TBb por prueba de tuberculina fue de 6.28 (RIC 1.27-13.74), sin embargo, las autoridades de salud animal indican que en las cuencas lecheras la prevalencia de TBb es de 16.5%.

Factores de riesgo asociados con tuberculosis

El 33.3% (96/288) de los trabajadores fue vacunado contra la tuberculosis, el 86% (248/288) mostraron la cicatriz de BCG en su hombro. El 7.3% (21/288) alguna vez en su vida tuvieron contacto con alguna persona enferma de tuberculosis; cuatro trabajadores estuvieron enfermos de TB y recibieron tratamiento. Durante su jornada de trabajo el 30% (87/290) de los trabajadores ha llegado a consumir leche sin hervir; como prestación laboral en el 70% de las unidades de producción lechera el dueño les regala en promedio 2.5 L de leche diariamente (Cuadro 1).

Telerradiografía de torax (Rx)

Se realizó Rx a 209/291 (71.8%) individuos, el 15.0% (32/209) se interpretaron con lesiones sugerentes de tuberculosis activa (TBA) o antigua. Se encontraron dos placas con lesiones sugerentes de TBA (casos positivos por baciloscopia y cultivo) y 30 con datos sugerentes de tuberculosis antigua. El 30% de las lesiones fueron descritas como calcificaciones hiliares, 27.5% como granulomas, 15% como nódulos pulmonares, y 22.5% como otras lesiones.

Baciloscopia y cultivo en los trabajadores

Se realizaron 102 baciloscopías y cultivos de expectoración obtenidos de 37 pacientes (27 que refirieron tos de más de 2 semanas de

evolución y 10 con sintomatología respiratoria). En dos pacientes hubo resultado positivo para *M. bovis*, el resto negativos. El primer caso de TBA (julio/2010) paciente masculino de 48 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus (DM2) diagnosticada 3 meses previo a la entrevista clínica con pobre apego al tratamiento. El antecedente laboral fue haber trabajado como ordeñador durante más de 10 años, al momento del diagnóstico su ocupación era comerciante dentro de la cuenca lechera. En la radiografía de tórax se encontraron múltiples infiltrados, así como una región cavitada en el ápice pulmonar izquierdo. El cultivo con desarrollo de *M. bovis* resistente a estreptomicina. Se le administró tratamiento convencional durante 6 meses. La evolución del paciente fue favorable. El aislado de *M. bovis* tuvo el espoligotipo 676 741 077 777 600, que corresponde a un linaje nuevo no identificado en las bases de datos internacionales y que no se encuentra circulando actualmente entre el ganado de la cuenca lechera.

El segundo caso de TBA (abril/2011), mujer de 37 años, ordeñadora desde la infancia, diagnosticada con artritis reumatoide 6 meses previos a la entrevista clínica, le habían administrado prednisona 15 mg al día, metotrexate y cloroquina. El cuadro de TBh se manifestó con tos y expectoración de 1 mes de evolución, así como fatiga, diaforesis nocturna y pérdida de 6 kg de peso. En la radiografía de tórax se observó infiltrado en el ápice pulmonar izquierdo. La paciente fue referida al Centro de Salud en donde se inició tratamiento convencional durante 8 meses. El aislado de *M. bovis* presentó el espoligotipo SB021 y fue idéntico a los aislados de dos bovinos de la unidad de producción lechera en donde trabaja.

Pruebas inmunológicas

Se aplicó TST en 290 trabajadores, 60.3% (175) fueron positivos con induración ≥ 10 mm y 39.7% (115) negativos; al aplicar refuerzo la positividad aumentó a 75.5% (219) (IC 95%, 70.14-80.35), la mediana de induración final fue de 14 mm (IC 95% 12.87-14.86). Con un punto de corte ≥ 10 mm la prevalencia para TBL encontrada en los trabajadores fue de 75.5 % (IC 95% 70.14-80.35). La positividad a TST por grupo de exposición fue, el grupo de alta exposición tuvo una prevalencia de 85.1%, el de media 66.4% y el de baja 73.9% ($p=0.002$).

El Ensayo de Liberación IFN- γ se realizó por ELISPOT en 239 trabajadores, 140/239 (58.3%, IC 95%, 51.8-64.6) fueron positivos y 99/239 (41.4%) fueron negativos; 116/140 (82.9%) tuvieron TST+ y

24/140 (17.1%) TST-; 69/99 (69.7%) fueron TST+ y 30/99 (30.3%) TST-. Con ELISPOT el porcentaje de positividad en el grupo de alta exposición fue de 70.5%, en el de media fue de 47.8% y en el de baja fue 54.6% ($p=0.0019$).

Tomando en cuenta la actividad de los trabajadores en las unidades de producción lechera, se observó que ser ordeñador (RM 5.21 IC 95% 2.94-9.23), encargado de la unidad de producción lechera (RM 5.2 IC 95% 1.99-13.54) y el trabajo en sanidad animal (RM 2.5 IC 95% 1.34-4.64), está asociado con TST+ ($p=0.08$). En el caso de ELISPOT, el trabajar de ordeñador (RM 2.33 IC 95% 1.39-3.89) y encargado (RM 2.5 IC 95% 1.10-5.67) ($p=0.04$) está asociada con un resultado positivo a la prueba. Con el análisis de regresión logística el grupo de exposición alta mostró asociación positiva con TST+ (RM 2.51, IC 95% 1.32-4.78, $p=0.005$), la exposición de los trabajadores a otras actividades, no fueron significativas en el modelo. Para ELISPOT+, el grupo de exposición alta mostró asociación positiva (RM 2.0, IC 95% 1.13-3.75, $p=0.005$).

8. DISCUSIÓN

En este estudio, se proporciona información sobre la relevancia que tiene la exposición ocupacional en trabajadores de una cuenca lechera como un factor de riesgo para la infección y enfermedad de tuberculosis por *M. bovis*, considerando la vía aérea como la transmisión interespecie. En años recientes, se ha observado un incremento en el número de casos por *M. bovis* entre los trabajadores de la industria de la carne, la leche y otras profesiones de riesgo, mostrando que la transmisión por vía aérea de bovinos a humanos es cada vez más frecuente (Michel *et al.*, 2010; Winthrop *et al.*, 2005).

Las unidades de producción lechera de la cuenca estudiada tienen una prevalencia de TBb del 16.5%, nosotros obtuvimos en esta población de trabajadores una positividad al TST del 75.5%. Cifra más elevada a la reportada por Pillai, del 39% en trabajadores de unidades de producción lechera en Texas, EUA (Pillai *et al.*, 2000) y Winthrop del 43% en los trabajadores expuestos durante una epidemia TBb en una unidad de producción lechera en California, EUA (Winthrop *et al.*, 2005). Consideramos que la diferencia encontrada puede explicarse por la prevalencia de TBb, en el estudio de Pillai fue del 1% y en el de Winthrop fue del 0.01%. Otra característica importante es la mediana de antigüedad laboral, que en nuestro estudio fue de 144 meses (RIC

72-240), con Pillai fue de 102 meses y con Winthrop de 54 meses (Rango de 12-180).

Encontramos una asociación mayor a positividad a TST en aquellos trabajadores que realizan actividad como ordeñador, capataz y sanidad animal, considerando que estas ocupaciones están varias horas de la jornada laboral muy cerca del ganado y que la transmisión de *M. bovis* es por aerosoles.

Un hallazgo importante en este estudio son dos casos de TBA pulmonar, lo que confirma la transmisión aérea por el contacto con bovinos con TBb, una de las cepas aislada tiene un espoligotipo idéntico con uno de los casos de TBA pulmonar y los bovinos de la unidad de producción lechera donde trabaja el sujeto como ordeñador, favorecida por la administración previa de corticosteroides unidades de producción lechera ides. El otro caso de TBA tenía como antecedente haber trabajado como ordeñador 10 años, paciente con DM2 y un espoligotipo que no estaba circulando actualmente entre el ganado de la cuenca, lo que podría deberse a una reactivación de una infección antigua. Estos hallazgos demuestran que sí puede existir la transmisión de la tuberculosis de bovino a humano como se ha reportado en otros estudios (LoBue *et al.*, 2004; Michel *et al.*, 2010; Fetene *et al.*, 2011; Cordova *et al.*, 2012). Si bien el tipo de diseño de estudio, no permite comparar la prevalencia de TBA entre los trabajadores ($2/1258 = 158$ casos /100,000 habitantes) y la población general (28 casos/100,000 habitantes, Who TB Country profiles, 2011), si fuera el caso, en la cuenca lechera tendríamos una prevalencia 5.6 veces mayor a lo reportado en población abierta.

Muchos estudios han explorado la asociación entre diabetes y TBh por *M. tuberculosis*, nosotros demostramos que también puede ocurrir con *M. bovis*. Considerando que, en México la prevalencia de la DM2 es del 8.18% en la población general y entre los trabajadores de las unidades de producción lechera fue del 7.8%, en un estudio al sur de México se observó que la tasa de TBh se incrementó 7 veces en pacientes con DM2, debido a reactivación de TBL o por infección reciente (Ponce de León *et al.*, 2004). Si *M. bovis* se comporta igual que *M. tuberculosis*, en pacientes con DM2 esperaríamos en el corto plazo más casos de TBA, por ello es importante continuar con la vigilancia epidemiológica de los trabajadores diabéticos. También nuestros resultados coinciden con respecto al ordeñador que tuvo artritis reumatoide y tratamiento con corticosteroides, lo que propició la presentación de

TBA, ya que se presume que hay efectos de los agentes sobre la inmunidad celular (Gardam *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2007).

En este estudio el consumo de leche cruda no fue un factor de riesgo, como en otros estudios realizados en África, donde la mayoría de las personas consumen leche cruda y llegan a compartir con el ganado su vivienda, lo que intensifica la transmisión del agente causal (Shitaye *et al.*, 2007; Jenkins *et al.*, 2011; Makita *et al.*, 2011).

La realización de las pruebas TST y ELISPOT presentó una ventaja marginal sobre la utilización de TST únicamente, ya que ambas herramientas identificaron a la población con mayor exposición, pero la realización de ELISPOT es más costosa. Existen otros factores que pudieron contribuir a la prevalencia elevada de TBL en esta población, destaca el consumo de leche no pasteurizada, el antecedente de contacto con pacientes enfermos de tuberculosis, el estado de origen (Veracruz, región de alta prevalencia de TBh) y el de vacunación con BCG. Sin embargo, ninguno de estos factores fue significativo en los análisis. Resultados que contrastan con los hallazgos en otros estudios en donde se ha informado asociación entre la positividad a TST y ELISPOT ante el consumo de dichos productos (Besser *et al.*, 2001).

Respecto a la vacunación con BCG el 86.4% de los sujetos estudiados fueron vacunados durante la infancia, sin embargo, esto no se asoció con positividad a TST en el análisis y tampoco fue significativo después de ajustar con otras variables. La vacunación con BCG puede resultar en falsos positivos de la prueba TST durante los primeros 10 años posteriores a su aplicación (Farhat *et al.*, 2006; García-Sancho *et al.*, 2006), de manera que en la población de este estudio no es posible atribuir a la vacuna con BCG la alta prevalencia de la TST+. A la mayoría de los sujetos estudiados se les realizó ELISPOT, el cual no se ve afectado por el antecedente de vacunación con BCG (Pai *et al.*, 2008) y también mediante esta prueba se encontró una prevalencia elevada de TBL (58.4%).

Se reconocen varias limitaciones en el estudio, debido a que el muestreo fue por conveniencia y el reclutamiento de los individuos se realizó en las unidades de producción lechera en los cuales se nos permitió el acceso y consecutivo hasta completar el tamaño mínimo de muestra. Obtuvimos representación de 52 unidades de producción lechera, conociendo que las características laborales y de exposición, así

como la carga de enfermedad en los bovinos de las unidades de producción lechera evaluados son similares a la de las unidades de producción lechera no incluidas. Sin embargo, la prevalencia elevada de la TBb es un problema generalizado en toda la cuenca, consideramos que este sesgo potencial es de mínimo impacto en nuestros resultados y en la generalización de los mismos.

No fue posible realizar la historia clínica en la totalidad de los trabajadores incluidos en el estudio, debido a que por razones ajenas al proyecto hubo algunos casos de despido y otros de renuncia de los trabajadores antes de completar todos los procedimientos y en otros casos, los trabajadores no regresaron para la evaluación a pesar de que se realizó una búsqueda activa de ellos. Sin embargo, el objetivo principal se cumplió, dado que el enfoque del estudio fue determinar la prevalencia de TBL definida como positividad a TST en ausencia de síntomas.

Una limitación ajena al diseño del estudio es que la TST y el ELISPOT carecen de la capacidad de distinguir entre TBL ocasionada por *M. bovis* y por otros microorganismos miembros del CMTB. Los antígenos ESAT-6 y CFP-10 se utilizan para la realización de ELISPOT, los cuales están ausentes en la cepa vacunal BCG, pero se expresan en la mayoría de las cepas silvestres de *M. bovis*. Estas similitudes biológicas además de la evidencia de una tasa de prevalencia intermedia de TB en la población mexicana no son suficiente evidencia para asegurar que la totalidad de los casos de TBL diagnosticados en este estudio se deban únicamente a la exposición al ganado con TBb.

Tal es el caso del grupo de trabajadores con menor exposición a los bovinos, quienes tienen un resultado de TST+ (73.9%) y ELISPOT+ (54.6%) superior al grupo de exposición media (TST+ 66.4% y ELISPOT+ 47.8%), esto puede deberse a una situación *sui generis* de esta cuenca lechera, ya que cada tercer día se retiran de la cuenca 312,000 ton de heces en camiones hacia una zona de sedimentación, por lo que hay una cuadrilla de trabajadores que tienen que barrer diariamente las calles para quitar la materia fecal que se cae durante el traslado. Esta acción produce la suspensión de partículas en el aire de heces y orina, que pueden contener micobacterias para posteriormente ingresar a los pulmones de humanos y animales. Diversos trabajos han reportado que la contaminación fecal del ambiente puede proporcionar una fuente de infección de *M. bovis* hacia el ganado y otras especies (Young *et al.*, 2005; Courtenay *et al.*, 2006; Cleaveland *et al.*, 2007; Fine *et al.*, 2011),

lo que nos sugiere que esto puede ocurrir en los trabajadores, que a pesar de no estar expuestos al ganado si lo están a los aerosoles del barrido diario. Considerando que hay muchos factores que afectan la supervivencia de *M. bovis* en el medio ambiente, dentro de ellos la exposición a la luz solar, el suelo, el pH, la temperatura, la humedad y la microflora natural (Krebs Jr, 1997; Morris *et al.*, 1994), este puede sobrevivir por meses (Young *et al.*, 2005) y causar infección (Cleaveland *et al.*, 2007; Fine *et al.*, 2011). Esta ruta de transmisión indirecta de *M. bovis* puede tener un papel preponderante, ya que en las unidades de producción lechera donde se barre puede llegar a presentarse esta situación.

Variable	Distribución n (%)	TST (+) n (%)	RM (IC 95%)	p*	ELISPOT (+) n (%)	RM (IC 95%)	p*
Antecedentes laborales							
Actividad industrial	109 (37.8)	78 (71.6)	0.70 (0.40-1.21)	0.33	48 (54.6)	0.76(0.45-1.31)	0.33
Actividad agropecuaria	179 (62.2)	140 (78.2)			92 (60.9)		
Exposición previa establos	65 (23.1)	47 (72.3)	0.80 (0.43-1.51)	0.41	28 (52.8)	0.77 (0.41-1.43)	0.41
Actividad que realizan en el establo actual							
Becerrero	13 (4.5)	9 (69.2)	2.25 (0.69-7.30)	0.08	7 (63.6)	1.75 (0.51-5.97)	0.04
Encargado	31 (10.7)	26 (83.9)	5.2 (1.99-13.54)		20 (71.5)	2.5 (1.10-5.67)	
Mantenimiento	20 (6.9)	12 (60.0)	1.50 (0.61-3.66)		8 (53.4)	1.14 (0.41-3.15)	
Necropsias/Tablajero (CM)	11 (3.8)	11 (100.0)			6 (75.0)	3.0 (0.60-14.86)	
Ordeñador	87 (30.0)	73 (83.9)	5.21 (2.94-9.23)		49 (70.0)	2.33 (1.39-3.89)	
Pasturero	43 (14.9)	28 (65.1)	1.86 (0.99-3.49)		12 (35.3)	0.54 (0.26-1.10)	
Secretaria/propietario	18 (6.2)	13 (72.2)	2.60 (0.92-7.29)		10 (58.8)	1.42 (0.54-3.75)	
MVZ's/técnicos	49 (16.9)	35 (71.4)	2.5 (1.34-4.64)		19 (47.5)	0.90 (0.48-1.68)	
Operadores de maquinaria	13 (4.5)	8 (61.5)	1.60 (0.52-4.89)		7 (58.3)	1.40 (0.44-4.41)	
Administradores	5 (1.8)	4 (80.0)	4.0 (0.44-35.78)		2 (40.0)	0.66 (0.11-3.98)	
Grupo de exposición							
Alta	128 (44.3)	109 (85.1)	2.02 (0.70-5.84)	0.003	74 (70.5)	1.98 (0.76-5.14)	0.003
Media	137 (47.4)	91 (66.4)	0.69 (0.25-1.89)		53 (47.8)	0.76 (0.30-1.91)	
Baja	24 (8.3)	17 (73.9)			12 (54.6)		
Alta exposición previa	24 (8.3)	17 (73.9)	1.43 (0.52-3.89)		12 (54.5)	1.31(0.52-3.30)	0.003
Leche no pasteurizada	87 (30.1)	63 (72.4)	0.79 (0.44-1.41)	0.86	43 (57.3)	0.95 (0.54-1.65)	0.86
Vacunación con BCG	95 (33.1)	67 (70.5)	0.41 (0.12-1.33)	0.24	42 (51.2)	1.05 (0.39-2.80)	0.13
Cicatriz BCG	247 (86.0)	187 (75.7)	1.29 (0.58-2.87)	0.72	184 (57.9)	0.88 (0.39-1.99)	0.88
Contacto enfermo TB	21 (7.4)	13 (61.9)	0.50 (0.19-1.27)	0.14	11 (64.7)	1.34 (0.47-3.77)	0.57

*Chi cuadrada de Pearson en variables categóricas y U-Mann Whitney para variables continuas

RIC= Rango inter-cuartílico (25%-75%)

Grupo de exposición Alta= encargado, necropsias y ordeñador, Media= becerrero, mantenimiento, pasturero, mvz's y operadores, Baja=secretaria, propietarios y administradores.

CUADRO 1. Características de exposición laboral y factores de riesgo de los trabajadores de las unidades de producción lechera (N=291, TST n=290, ELISPOT n=239).

Características	Media (±DE) Mediana (RIC) n/N (%)
Densidad animal por m ²	0.11 (±0.052)
Producción de leche diaria (Lts)	5097 (±2039)
Número de animales por establo	291 (224-400)
Producción de leche por vaca (Lts)	25 (22-26)
Número de vacas que se desechan anualmente	50 (30-80)
Animales que mueren al mes por establo	3 (1-5)
Prevalencia estimada de TBb	6.28 (1.27-13.74)
Motivos de desecho de las vacas:	
Por problemas reproductivos y podales	36/37 (97.3)
Por baja producción láctea	29/40 (72.5)
Reporte de lesiones sugestivas a TBb a la necropsia	24/38 (63.1)
Número de establos con perros	24/41 (58.5)
Número de establos con gatos	11/41 (26.9)

RIC= Rango inter-cuartílico

±DE=desviación estándar

CUADRO 2. Características de producción de las unidades de producción lechera (n=41).

9. RECOMENDACIONES

La TB es una enfermedad infecciosa de carácter multifactorial, abarca desde consideraciones propias de la micobacteria, socio-económicas y clínico-biomédicas. Una consideración importante es la habilidad de la bacteria para infectar a un paciente y permanecer latente durante muchos años antes de su reactivación; lo que es un obstáculo para el control y eliminación de la TB, aunado a las fallas en la identificación y tratamiento de individuos infectados, lo que permite continuar con la cadena de transmisión (Zenteno, 2003).

Diferentes factores influyen en la presentación de la TB, contemplarlos a todos sería casi imposible, por la diversidad de factores que rodean al individuo enfermo de TB, como son: la alimentación, la contaminación ambiental, la carga genética, enfermedades inmunocompetentes, entre otros; son sumamente complejos y su medición requiere de mecanismos muy caros y/o complicados. Sin embargo, se trató de incluir la mayor cantidad posible de factores, sin que esto represente una pérdida de validez en su medición. Aunado a que este estudio evaluó a dos poblaciones, la de los trabajadores de las unidades de producción lechera y a la población animal.

Este estudio ha proporcionado información sobre los factores de riesgo para *M. bovis* en la población de trabajadores de las unidades de producción lechera ya que hay una elevada TBL (75%) en comparación con la población en general. La prevalencia elevada de TBL en los trabajadores de las unidades de producción lechera puede explicarse por la transmisión del bovino a humano durante las labores diarias de la producción de leche. Aunque la ingestión de leche no pasteurizada se ha descrito clásicamente como la ruta más común de transmisión, esto no se observó en nuestro estudio.

Nuestros datos podrían sugerir que la vía de infección más probable es la transmisión aerógena del bovino al humano y que la exposición ocupacional es el factor de riesgo más importante. No obstante, se necesita más investigación con respecto a vías indirectas que han sido descritas anteriormente del bovino a fauna silvestre o viceversa, pero que pudiera presentarse por contaminación ambiental al provocar la suspensión de partículas en el aire de heces y orina por efecto del barrido de calles en esta cuenca lechera. Por ello, la evaluación del ambiente, como un reservorio potencial de *M. bovis*, es un paso importante hacia la comprensión de su transmisión indirecta.

Caba destacar que los resultados de este estudio provienen de bovinos infectados naturalmente, en unidades de producción lechera donde la prevalencia de TBb es alta (17%), por lo que requiere que los dueños de las unidades de producción lechera y el personal de sanidad animal, apliquen las medidas de prevención y control racionales para disminuir esta prevalencia.

Este trabajo demuestra que es importante combinar las pruebas de SICTT y de IGRA, con la finalidad de enviar al rastro a los bovinos que en verdad están enfermos, con ello se evitará que animales sanos lleguen al rastro y que se queden en las unidades de producción lechera bovinos enfermos. Para un mayor avance en el programa, tendría que considerarse en las políticas públicas, la compensación al ganadero debido a las pérdidas por valor genético, por no producción de leche en el reemplazo de aquellos animales que por tener diagnóstico positivo tuvieran que enviarse al rastro.

Una actividad que podría ser benéfica, es la tasa de recambio o dinámica poblacional que tienen las unidades de producción lechera, ya que anualmente entre el 10 y 20% de la población son llevadas al rastro

como desecho por problemas reproductivos y por baja en la producción, por lo que en un término de 5 a 7 años, se renueva la totalidad de la población aunado a medidas de segregación en animales sospechosos a TBb.

Este estudio reconoce la importancia que tiene la clasificación histopatológica de las lesiones granulomatosas, los espoligotipos que de ahí pueden ser aislados y propone que para futuros estudios se observe la probable relación entre transmisión y virulencia, como se ha demostrado con *M. tuberculosis*.

En México, la producción ganadera especializada en producción de leche es la base de sustento para las comunidades del área de influencia de las cuencas lecheras, además de que existe una estrecha relación entre los trabajadores de las unidades de producción lechera y los bovinos, aunado a la cultura del consumo de productos y subproductos lácteos no pasteurizados. Por lo que es de suma importancia el control zoonosario de esta enfermedad en el ganado bovino para poder erradicar la infección en el hombre y debe de haber una estrecha colaboración entre los profesionales de la salud humana y animal, así como el compromiso de los productores.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abalos P, Retamamal P. Tuberculosis: ¿Una Zoonosis re-emergente?. *Rev sci Off int Epiz*. 2004;23(2):583-594.
- [2] Acha PN, Syfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales Vol. 1. Bacteriosis y micosis. 3^{ed}. Organización Panamericana de la Salud. Washington USA. 2001.
- [3] Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Dev Immunol* 2011: 814943.
- [4] Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1419-1422.
- [5] Amanfu W. The situation of tuberculosis and tuberculosis control in animals of economic interest. *Tuberculosis*. 2006;86(3-4):330-335.

- [6] American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (ID-SA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
- [7] American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Tuberculin Skin Test. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:723-735.
- [8] American Thoracic Society. The Tuberculin Skin Test. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124:356-364.
- [9] Araujo Z, Acosta M, Escobar H, Baños R, Fernández C, Rivas-Santiago B. Immunitary response in Tuberculosis and the role of *Mycobacterium tuberculosis* secretion antigens in its protection, pathology and diagnosis. *Review Invest Clin* 2008;49(3):411-441.
- [10] Araujo Z, de Waard JH, Fernández de Larrea C, López D, Fandiño C, Maldonado A, Hernández E, Ocaña Y, Ortega R, Singh M, Ottenhoff THM, Arend SM, Convit J. Study of the Antibody Response against *Mycobacterium tuberculosis* Antigens in Warao Amerindian Children in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99(5):517-524.
- [11] Ashford DA, Voelker L, Steele JH. Bovine tuberculosis: environmental public health preparedness considerations for the future. In: Thoen CO, Steele JH, Gilsdorf MJ, editors. *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans. Ames, Iowa: Blackwell Pub., 2006:305-315.
- [12] Ávila A. Hambre, desnutrición y sociedad. La investigación epidemiológica de la desnutrición en México. Guadalajara, Jalisco: Editorial Universidad de Guadalajara, 1990.
- [13] Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, Weiss MG, Pavlik I. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(8):924-937.

- [14] Baker MG, López LD, Cannon MC, de Lisle GW, Collins DM. Continuing *Mycobacterium bovis* transmission from animals to human in New Zealand. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1068–1073.
- [15] Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *Salud Publica Mex* 2010; 52(1):70-78.
- [16] Bates J, Nardell E. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multidrug-resistance ACCP/ATS, Consensus Conference. *Chest* 1995; 108: 1690-1710.
- [17] Biet F, Boschirola ML, Thorel MF, Guilloteau LA. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) *Vet Res.* 2005; 36(3):411-436.
- [18] Besser RE, Pakiz B, Schulte JM, Alvarado S, Zell ER, Kenyon TA, Onorato IM. Risk factors for positive mantoux tuberculin skin tests in children in San Diego, California: evidence for boosting and possible foodborne transmission. *Pediatrics* 2001; 108:305-310.
- [19] Caminero JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Paris: Unión Internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias (UICTER). 2003.
- [20] Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996;32:85-99.
- [21] Cantewell MF, McKenna M, Onorato IM. Tuberculosis and race/ethnicity in United States. Impact of socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4):1016-1020.
- [22] Cardona PJ, Julián E, Vallés X, Gordillo S, Muñoz M, Luquin M, Ausina V. Production of antibodies against glycolipids from the *Mycobacterium tuberculosis* cell wall in aerosol murine models of tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2002;55:639-645.
- [23] Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *Eur Respir J* 2004;24:1044-1051.

- [24] Carrada Bravo T. Perspectivas en tuberculosis. Sugerencias para su eliminación en la República Mexicana. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2002;15(2):102-125.
- [25] Castellanos JM. Programa de Acción Tuberculosis. XII Curso de actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis del niño y el adulto. Secretaría de Salud. Junio 2008.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* - New York City, 2001-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(24):605-608.
- [27] Cleaveland S, Shaw DJ, Mfinanga SG, Shirima G, Kazwala RR, Eblate E, Sharp M. *Mycobacterium bovis* in rural Tanzania: risk factors for infection in human and cattle populations. *Tuberculosis* (Edinb). 2007;87(1):30-43.
- [28] Codecasa L, Mantegani P, Galli L, Lazzarin A, Scarpellini P, Fortis C. An in-house RD1-based enzyme-linked immunospot-gamma interferon assay instead of the tuberculin skin test for diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2006;44:1944-1950.
- [29] Collins CH. The bovine tubercle bacillus. *Br J Biomed.* 2000;57(3):234-240.
- [30] Cordova E, Gonzalo X, Boschi A, Lossa M, Robles M, Poggi S, Ambroggi M. Human *Mycobacterium bovis* infection in Buenos Aires: epidemiology, microbiology and clinical presentation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(3):415-417. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, et al. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis* 1998;4:59-70.
- [31] Cotter TP, Sheehan S, Cryan B, O'Shaughnessy E, Cummins H, Bredin CO. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in humans in the south-west region of Ireland: Is there a relationship with infection prevalence in cattle? *Int J Tuberc Lung Dis* 1996;77(6):545-548.
- [32] Courtenay O, Reilly LA, Sweeney FP, Hibberd V, Bryan S, Ul-Hassan A, Newman C, Macdonald DW, Delahay RJ, Wilson GJ,

- Wellington EM. Is *Mycobacterium bovis* in the environment important for the persistence of bovine tuberculosis? *Biol Lett.* 2006;2(3):460-462.
- [33] Cousins DV. *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. *Rev Sci Tech.* 2001;20(1):71-85.
- [34] Crowle AJ, Ross EJ. Inhibition of retinal acid of multiplication on virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun.* 1989;57:840-844.
- [35] Dankner WM, Waecker NJ, Essey MA, Moser K, Thompson M, Davis CE. *Mycobacterium bovis* infections in San Diego: a clinicoepidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(1):11-37.
- [36] Djelouadji Z, Raoult D, Daffé M, Drancourt M. A Single-Step Sequencing Method for the Identification of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Species. *PLoS Negl Trop Dis* 2008, 2(6): e253 doi:10.1371/journal.pntd.0000253
- [37] Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:188-200.
- [38] Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay for Developing Active Tuberculosis: An Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 88-95.
- [39] Doherty TM, Demissie A, Olobo J, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002;40:704-706.
- [40] Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367 (9514):938-940.
- [41] Ellner JJ, Hinman AR, Dooley SW, et al. Tuberculosis Symposium: Emerging Problems and Promise. *J Infect Dis.* 1993;168:537-551.

- [42] Esteban J, Robles P, Soledad-Jimenez M and Fernández-Guerrero ML. Pleuropulmonary infections caused by *Mycobacterium bovis*: a re-emerging disease. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11:840-843.
- [43] Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RM, Dale J, Innes JA, Hunt D, Tweddell A, Wood A, Anderson C, Hewinson RG, Smith NH, Hawkey PM, Sonnenberg P. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet.* 2007;14;369(9569):1270-6.
- [44] Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, Meccugni B, Dori IM, Andreani A, Bergamini BM, Mussini C, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet.* 2006;367(9519):1328-1334.
- [45] Fetene T, Kebede N, Alem G. Tuberculosis infection in animal and human populations in three districts of Western Gojam, Ethiopia. *Zoonoses Public Health.* 2011;58(1):47-53.
- [46] Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, Kaneene JB. A Study of the Persistence of *Mycobacterium bovis* in the Environment under Natural Weather Conditions in Michigan, USA. *Vet Med Int.* 2011;2011:765430.
- [47] Franco-Cendejas R, Galindo-Fraga A, Ponce-de-León A, Bobadilla M, Sifuentes-Osornio J. Descripción Clínica y Epidemiológica de la infección por *Mycobacterium bovis* en un Hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Diferencias con la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Memorias del XXXIII Congreso de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica; 2008 mayo 14 – 17; León (Guanajuato) México. México, D:F: Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC. 2008.
- [48] Fritsche A, Engel R, Buhl D, Zellweger JP. *Mycobacterium bovis* tuberculosis: from animal to man and back. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(7):903-904.
- [49] Fujita Y, Doi T, Sato K, Yano I. Diverse humoral immune response and changes in IgG antibody levels against mycobacterial

lipid antigens in active tuberculosis. *Microbiol.* 2005;151:2065-74.

- [50] García CL, Milian SF, Anaya EAM. Situación de la tuberculosis bovina en México 1990-2004. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Bovinos. Memorias del XXIX Congreso Nacional de Buiatría 2005. 10-13 de agosto de 2005. Puebla, (Puebla) México. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Bovinos. 2005.
- [51] García-García ML. Apego al tratamiento y el desarrollo de fármaco resistencia. Limitaciones y necesidades para el desarrollo de estrategias para el control efectivo de la Tuberculosis. *Salud Pública de Méx* 2007;49(sup 1):127-133.
- [52] Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 148–155.
- [53] Gibson AL, Hewinson G, Goodchild T, Watt B, Story A, Inwald J, Drobniewski FA. Molecular epidemiology of disease due to *Mycobacterium bovis* in humans in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2004;42(1):431–434.
- [54] Goletti D, Vicenti D, Carrara S, Butera O, Bizzoni F, Bernardini G, Amicosante M, Girardi E. Selected RD1 peptides for active tuberculosis diagnosis: comparison of a gamma interferon whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme-linked immunospot assay. *Clin Diag Lab Immunol.* 2005;12:1311-1316.
- [55] Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishvkarma S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India.* 2009;26(1):9-16.
- [56] Handa M. A nutritional and immunological investigation of patients with tuberculosis. *Kekkaku* 1994;69(7):463-469.
- [57] Hill PC, Jackson-Sillah D, Fox A, Franken KLMC, Lugos MD, Jeffries DJ, Donkor SA, Hammond AS, Adegbola RA, Ottenhoff TH, Klein MR, Brookes RH. ESAT-6/CFP-10 fusion protein and peptides for optimal diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection by ex vivo enzyme-linked immunospot assay in the Gambia. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2070-2074.

- [58] Iademarco M, Reichler M. ¿Qué papel desempeñan los factores del huésped en la patogenia, la prevención y el tratamiento de la tuberculosis? En: Toman K, ed. Tuberculosis: detección de casos, tratamiento y vigilancia. Preguntas y respuestas. 2da ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; (Publicación Científica y Técnica No. 617: 3-11), 2006. 118-123.
- [59] Jenkins AO, Cadmus SI, Venter EH, Pourcel C, Hauk Y, Vergnaud G, Godfroid J. Molecular epidemiology of human and animal tuberculosis in Ibadan, Southwestern Nigeria. *Vet Microbiol.* 2011;151(1-2):139-147.
- [60] Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-1866.
- [61] Kang JS, Cherian A, Gan SH, Lee TH, Lee KC, Chee CB, Doherty TM, Wang YT, Seah GT. Strong purified protein derivative responses are associated with poor mycobacterium inhibition in latent TB. *Eur Respir J* 2010;36:348-54.
- [62] de Kantor IN, LoBue PA, Thoen CO. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, Latin America and the Caribbean. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1369-73.
- [63] de Kantor de IN, Ambroggi M, Poggi S, Morcillo N, Da Silva Telles MA, Osório Ribeiro M, Garzón Torres MC, Llerena Polo C, Ribón W, García V, Kuffo D, Asencios L, Vásquez Campos LM, Rivas C, de Waard JH. Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis.* 2008;88(4): 358-365.
- [64] Karam F, Mbow F, Fletcher H, Senghor CS, Coulibaly K, Lefevre A, Ngom Gueye NF, Dieye T, Sow PS, Mboup S, Lienhardt C. Sensitivity of IFN- γ Release Assay to detect Latent Tuberculosis Infection is retained in HIV-infected Patients but dependent on HIV/AIDS Progression, *PLOS One* 2008;3(1):e1441, doi: 10.1371/journal.
- [65] Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, van der Meer JW, Hautvast JG, West CE. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis in Indonesia. *J Nutr.* 2000;130:2953-2958.

- [66] Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, Erkens C, Gebhard A, Borgdorff MW, Verver S. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J* 2010;35:1346-1353.
- [67] Krebs JR. Bovine tuberculosis in cattle and badgers: a report by the independent scientific review group. London: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food; 1997.
- [68] Lalvani A. Diagnosing Tuberculosis Infection in the 21st Century New Tools To Tackle an Old Enemy. *Chest*. 2007;131(6):1898-1906.
- [69] Lisle GW, Mackintosh CG, Bengis RG, *Mycobacterium bovis* in free-living and captive wildlife, including farmed deer. *Rev Sci Tech*. 2001;20(1):86-111.
- [70] Leyten EM, Lin MY, Franken KL, Friggen AH, Prins C, van Meijgaarden KE, et al. Human T-cell responses to 25 novel antigens encoded by genes of the dormancy regulon of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect* 2006;8:2052-2060.
- [71] LoBue PA, LeClair JJ, Moser KS. Contact investigation for cases of pulmonary *Mycobacterium bovis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(7):868-872.
- [72] López VY. Desarrollan vacuna contra la tuberculosis. Disponible en: <http://ciencias.jornada.com.mx/ciencias/noticias/desarrollan-vacuna-contra-la-tuberculosis> (fecha de consulta 13082008).
- [73] Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, Havlir DV. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):737-742.
- [74] Makita K, Fèvre EM, Waiswa C, Kaboyo W, Eisler MC, Welburn SC. Evidence-based identification of the most important livestock related zoonotic diseases in Kampala, Uganda. *J Vet Med Sci*. 2011;73(8):991-1000.
- [75] Marks GB, Bai J, Simpson SE, Sullivan EA, Stewart GJ. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refu-

gees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1851-1854.

- [76] Michel AL, Muller B, van Helden PD. *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: a problem, or not? *Vet Microbiol* 2010;140:371-81.
- [77] Mc Gowan J. Nosocomial tuberculosis: new progress in control and prevention. *Clin Infect Dis*. 1995;21:489-505.
- [78] McShane H. Co-infection with HIV and TB: double trouble. *Int J STD AIDS*. 2005;16(2):95-101.
- [79] Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340-354.
- [80] Menzies D, Fanning A., Yuan L. M. tuberculosis among health care workers. Review Articles. *N Engl J Med*. 1995;332:92-98.
- [81] Miller LG, Asch SM, Yu EI, Knowles L, Gelberg L, Davidson P. A population based survey of tuberculosis symptoms: How atypical are atypical presentations? *Clin Infect Dis*. 2000;30:293-299.
- [82] Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, Fitzgerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1014-1020.
- [83] Morris RS, Pfeiffer DU, Jackson R. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet Microbiol*. 1994;40(1-2):153-77.
- [84] Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC. Manual of clinical microbiology 8th edition, eds., *ASM Press*, 2003.
- [85] Navarro-Reynoso F, Hernández Solís A, Pérez-Romo A, Cicero-Sabido R. Costo-efectividad de los métodos de diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2006;19(3):214-221.
- [86] Núñez-Rocha GM, Salinas-Martínez AM, Villarreal-Ríos E, Garza-Elizondo ME, González-Rodríguez F. Riesgo nutricional

en pacientes con tuberculosis pulmonar: ¿Cuestión del paciente o de los servicios de salud? *Salud Pública Mex.* 2000;42:126-132.

- [87] Ordaz-Vázquez Anabel, Orbelin Soberanis-Ramos, Edith Cruz-Huerta, Sandra Retis-Sanchez-de-la-Barquera, Bárbara Chávez-Mazari, Tomasa Gudiño-Enriquez, Mario Santacruz-Aguilar, Alfredo Ponce-De-León-Garduño, José Sifuentes-Osornio, Miriam Bobadilla-Del-Valle. Genetic diversity of *Mycobacterium bovis* evaluated by spoligotyping and MIRU-VNTR in an intensive dairy cattle breeding area in Mexico. *Transbound Emerg Dis.* 2021; 00: 1–11. <https://doi.org/10.1111/tbed.14074>
- [88] Ordóñez TP, Milian SF, Santillán FMA, Ramírez CIC. Aislamiento e identificación de *Mycobacterium bovis* a partir de muestras de expectoración de pacientes humanos con problemas respiratorios crónicos. *Vet Mex.* 1999;30(3):227-229.
- [89] Orlando G, Merli S, Cordier L, Mazza F, Casazza G, Villa AM, Codecasa L, Negri E, Cargnel A, Ferrarese M, Rizzardini G. Interferon-gamma releasing assay versus tuberculin skin testing for latent tuberculosis infection in targeted screening programs for high risk immigrants. *Infection.* 2010;38(3):195-204.
- [90] O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(Sup 1):1-46.
- [91] Organización Panamericana de la Salud (OPS). Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y guía técnica. Parte 1 baciloscopía Washington, DC.: OPS; 2008.
- [92] Organización Panamericana de la Salud (OPS). Oficina Regional de la OMS. Situación epidemiológica de la tuberculosis en las Américas. Hoja informativa 2004, Américas 2004.
- [93] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-184.
- [94] Palma-Nicolás JP, Bocanegra-García V. Estrategias innovadoras para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes tuberculosos. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(4):225-232.

- [95] Paton NI, Castello-Bramco LR, Jennings G, Ortigao-de-Sampaio MB, Elia M, Costa S, Griffin GE. Impact of tuberculosis on the body composition of HIV-infected men in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20:265-271.
- [96] Pérez-Guerrero L, Milián-Suazo F, Arriaga-Díaz C, Romero-Torres C, Escartín-Chávez M. Epidemiología molecular de la tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. *Salud Publica Mex*. 2008;50(4):286-291.
- [97] Pillai SD, Widmer KW, Ivey LJ, Coker KC, Newman E, Lingsweiler S, Baca D, Kelley M, Davis DS, Silvy NJ, Adams LG. Failure to identify non-bovine reservoirs of *Mycobacterium bovis* in a region with a history of infected dairy-cattle herds. *Prev Vet Med*. 2000;43(1):53-62.
- [98] Ponce-De-León A, García-García ML, García-Sancho MC, Gómez-Pérez FJ, Valdespino-Gómez JL, Olaiz-Fernández G, Rojas R, Ferreyra-Reyes L, Cano-Arellano B, Bobadilla M, Small PM, Sifuentes-Osornio J. Tuberculosis and diabetes in southern México. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1584-1590.
- [99] Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, Kok-Jensen A, Andersen P, Weldingh K. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diag Lab Immunol*. 2005;12:491-496.
- [100] Robert J, Boulahbal F, Trystram D, Truffot-Pernot C, de Benoist A-C, Vincent V, Jarlier V, Grosset J. A national survey of human *Mycobacterium bovis* infection in France. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(8):711-714.
- [101] Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):909-916.
- [102] de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2006;86(2):77-109.
- [103] Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA)-Servicio Nacional de Sanidad, Ino-

cuidad y Calidad Agroalimentaria: Dirección general de salud Animal-Campañas Nacionales: Tuberculosis Bovina. Disponible en: <http://www.senasica.gob.mx/?id=801> (fecha de consulta 17/11/2011).

- [104] Secretaría de Salud Dirección General de Epidemiología. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de TB, base del 14 de febrero de 2022.
- [105] Secretaría de Salud Dirección General de Epidemiología. Anuarios de Morbilidad 1990-2021. Cifras preliminares 14 de febrero de 2021. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2022>
- [106] Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiología: Casos por entidad federativa de Enfermedades Infecciosas del Aparato Respiratorio. *Boletín Epidemiología* 2010;52(27):12.
- [107] Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiología: Casos por entidad federativa de Enfermedades Infecciosas del Aparato Respiratorio. *Boletín Epidemiología* 2009b;52(26):12.
- [108] Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. *Diario Oficial de la Federación*, 1995;26 de enero:20–29.
- [109] Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Situación actual de Tuberculosis Bovina 4 de marzo de 2024. Disponible en <https://www.gob.mx/senasica/documentos/situacion-actual-de-tuberculosis-bovina?state=published> (fecha de consulta 01/05/2024).
- [110] Schölvink E, Wilkinson KA, Whelan AO, Martineau AR, Levin M, Wilkinson RJ. Gamma interferon-based immunodiagnosis of tuberculosis: comparison between whole-blood and enzyme-linked immunospot methods. *J Clin Microbiol.* 2004;42:829-931.
- [111] Shah S, Whalen C, Kotler DP, Mayanja H, Namale A, Melikian G, Mugerwa R, Semba RD. Severity of human immunodeficien-

cy virus infection is associated with decreased phase angle, fat mass and body cell mass in adults with pulmonary tuberculosis infection in Uganda. *J Nutr.* 2001;131:2843-2847.

- [112] Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *American J Clin Nutr.* 1998;68(S2):447-463.
- [113] Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: A matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:80-86.
- [114] Shitaye JE, Tsegaye W, Pavlik I. Bovine tuberculosis infection in animal and human populations in Ethiopia: a review. *Vet Med.* 2007;317-332.
- [115] Thoen C, Lobue P, de Kantor I. The Importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Vet Microbiol.* 2006;112:339-345.
- [116] Toledo OP, Milian SF, Santillan FMA, Ramírez CIC. Aislamiento e identificación de *Mycobacterium bovis* a partir de muestras de expectoración de pacientes humanos con problemas respiratorios crónicos. *Vet Mex.* 1999;30(3):227-229.
- [117] Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, Chavez-Mazari B, Barrios-Herrera MT, Torres-Rojas M, et al. Prevalence of Latent and Active Tuberculosis among Dairy Farm Workers Exposed to Cattle Infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(4): e2177.
doi:10.1371/journal.pntd.0002177
- [118] Wilkins MJ, Meyerson J, Bartlett PC, Spieldenner SL, Berry DE, Mosher LB, Kaneene JB, Robinson-Dunn B, Stobierski MG, Boulton ML. Human *Mycobacterium bovis* infection and bovine tuberculosis outbreak, Michigan, 1994-2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(4):657-660.
- [119] Wilkinson RJ, Liewalyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, Wright D, Latif M, Davidson RN. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in West London: A case control study. *Lancet.* 2000;355:618-621.
- [120] Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science.* 2003;301(5639):1535-1537.

- [121] Winthrop KL, Scott J, Brown D, Jay MT, Rios R, Mase S, Richardson D, Edmonson A, MacLean M, Flood J. Investigation of human contacts: a *Mycobacterium bovis* outbreak among cattle at a California dairy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(7):809-813.
- [122] World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
- [123] World Health Organization (WHO). Global tuberculosis Control: WHO Report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7). Geneva. World Health Organization, 2010.
- [124] World Health Organization, “Global tuberculosis control: surveillance, planning and financing,” WHO/HTM/TB/2009.411, WHO, Geneva, Switzerland, 2009.
- [125] World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. (WHO/HTM/TB/2008.393). Geneva: World Health Organization, 2008.
- [126] World Health Organization (WHO). The World Health Report 2004: changing history. Geneva: World Health Organization, 2004.
- [127] World Health Organization (WHO). Framework for effective tuberculosis control: WHO Tuberculosis programme (WHO/TB 794.179) Geneva: World Health Organization, 1994a.
- [128] World Health Organization. Report of WHO Working Group on zoonotic tuberculosis (*Mycobacterium bovis*), with the participation of FAO; 1994 june 14. Mainz, Germany. Geneva: World Health Organization, WHO/CDS/VPH/94.137. 1994b:1-43.
- [129] Yoshikawa M, Yoneda T, Maegawa J, Tsukaguchi K, Tokuyama T, Fu A, Fukuoka K, Tomoda K, Nakaya M, Fukuoka A et al. Relationship between nutritional depletion and cell-mediated immune function in active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1994;69(4):307-316.
- [130] Young JS, Gormley E, Wellington EM. Molecular detection of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium bovis* BCG (Pasteur) in soil. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(4):1946-52.

- [131] Zenteno CR. Pasado, presente y futuro de las técnicas diagnósticas de tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2003;16(3):181-186.
- [132] Zumárraga MJ, Martin C, Samper S, Alito A, Latini O, Bigi F, Roxo E, Cicuta ME, Errico F, Ramos MC, Cataldi A, van Soolingen D, Romano MI. Usefulness of spoligotyping in molecular epidemiology of *Mycobacterium bovis* -related infections in South America. *J Clin Microbiol.* 1999;37(2):296-303.

LA ECONOMÍA DE LA PRODUCCIÓN PECUARIA Y EL BIENESTAR ANIMAL

EXCMO. SR. DR. D. CARLOS BUXADÉ CARBÓ

Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España

Dr. Ingeniero Agrónomo (UPM)

Dr. Agrar (Universidad de Kiel, RFA)

Catedrático jubilado de la Escuela Técnica y Biociencias, UPM

16 de septiembre de 2024

RESUMEN

Los dos términos, que acompañan, en el título de la presente conferencia a la expresión PRODUCCIÓN PECUARIA: ECONOMIA y BIENESTAR ANIMAL, constituyen, en sí mismos, una amplia y compleja temática de naturaleza fundamental y manifiestamente técnica, que al ser vinculadas directamente a la producción pecuaria aumentan su complejidad empresarial.

Realmente, con su inclusión lo que se pretende es establecer, con transparencia, las coordenadas que, al menos teóricamente, deben definir el área temática en la que se pretende discorra la presente conferencia, que se va a desarrollar en el universo de discurso de profesionales ligados, directa o indirectamente, a la actividad pecuaria en el sentido amplio del término. Por esta razón, la presente plática se fundamentará

básicamente en la experiencia profesional, del ponente en el mundo empresarial, y, consecuentemente, va a tener un claro enfoque de naturaleza económica, básicamente microeconómica.

En este marco va a ser fundamental, por una parte, definir con claridad que se considera realmente aquí que es una empresa ganadera del siglo XXI, sustentada obviamente en la gestión de animales de renta; cuál es su finalidad principal y, en nuestro caso, en que entorno se ubica: el de la Unión Europea a 27 (U.E. – 27). Éste, como se pondrá oportunamente de manifiesto, es un hecho que comporta una suma importancia.

Por otra parte, a nadie se le puede escapar que, a partir del bienio 2003- 2004, se inició un nuevo modelo de producción pecuaria en la Unión Europea y también, lógicamente, en España, a causa de la muy significativa irrupción, en el mundo de la ganadería, de la Normativa de Bienestar Animal, que fue, desde el principio, de obligado cumplimiento en las granjas.

Esta normativa, sujeta en estos últimos 20 años a un gran dinamismo legislativo y, además, con una creciente carga emocional, ha ido afectado progresivamente de manera manifiesta y singular, aunque no única obviamente, a las granjas ligadas a una base animal de porcino de capa blanca y sujeta a modelos intensivos. Pero no debe minusvalorarse el hecho real de que la mencionada afección, técnica y económica, implica, general en todas las empresas ganaderas de la Unión Europea.

Esta realidad ha obligado, insisto, obligado, en las granjas, a reconsiderar y a modificar, en mayor o menor medida, según la especie animal de renta protagonista, los sistemas empresariales y las técnicas productivas, con el objetivo primero de intentar lograr mantener, a lo largo del tiempo, la imprescindible rentabilidad de las empresas ganaderas, que es la clave fundamental que puede facilitar, aunque no garantizar, su supervivencia.

Todo lo expuesto hasta aquí, ha llevado, paralela y obligatoriamente, a una transformación sin retorno de la granja y del ganadero tradicional, por todos conocido y respetado, a una empresa ganadera y a un empresario, en el sentido más amplio del término, para tener los conocimientos que le otorguen la capacidad de gestionar adecuadamente la misma.

En razón de estos cambios tan significativos, orquestados, en el caso que aquí nos compete, en la Unión Europea, a través de una com-

pleja base legislativa de, insisto, obligado cumplimiento, la economía y el bienestar animal, han ido ganando protagonismo en el “mundo pecuario” de la Unión.

En este contexto uno de los grandes retos con que deben enfrentarse actualmente, en su día a día, las empresas pecuarias, ganaderas, de la U.E. – 27 es el de buscar optimizar la armonización de toda la legislación referida al bienestar animal (BA) con sus objetivos económicos. Estos objetivos económicos en las empresas ganaderas deben estar basados en la búsqueda permanente de la consecución de una rentabilidad que pueda generar, con una visión de medio plazo, una garantía cierta en la continuidad de su actividad.

Sobre todas estas cuestiones, que son, sin duda de una elevada complejidad, pretende versar la presente conferencia.

SUMMARY

The terms ECONOMICS and ANIMAL WELFARE, included in the title of the present conference on LIVESTOCK PRODUCTION, allude by themselves to broad and complex subject matters of a manifest and essentially technical nature, which, when directly associated to livestock production, escalate the complexity of this business.

In fact, by including these terms in the title, we intend to clearly set the coordinates that, at least in theory, define the boundaries within which this lecture should be developed: i.e. the realm of professionals linked, either directly or indirectly, to livestock production in the broadest possible sense. Thus, the present lecture will basically focus on the professional business experience of this lecturer and, consequently, it will have a clear emphasis on economics, and primarily on microeconomics.

Within this framework, it will be essential, on the one hand, to clearly define what is really considered to be a 21st Century livestock enterprise, obviously based on the management of livestock; the targets that are sought and, in our case, the specific context it is surrounded by: that of the 27-member European Union (E.U. - 27). This is a fact of the utmost importance, as will be evidenced later on.

On the other hand, no one can ignore the fact that, from 2003-2004, a new livestock production model was initiated in the European

Union, and logically also in Spain, as a result of the highly significant breakthrough, in the world of livestock farming, of Animal Welfare Regulations, whose compliance has been mandatory for farms from the very first moment they were issued.

These regulations, which have been subject over the last 20 years to a considerable legislative dynamism and, moreover, with a growing degree of emotional burden, have increasingly affected in an evident and specific way, although obviously not solely, the intensive model farms related to white-coat pigs. However, the fact that the above-mentioned effect has affected and continues to affect all livestock enterprises in the European Union should not be underestimated.

This scenario has forced, I insist, forced, farms to reconsider and modify, to a greater or lesser extent, depending on the animal species involved, their business practices and production techniques, with the primary objective of trying to preserve, over time, the essential profitability of livestock companies, which is the crucial key to facilitate, even if not to guarantee, their survival.

All of the above mentioned has led, in parallel and inevitably, to an irreversible transformation of farms and traditional farmers, known and respected by all, into livestock companies and entrepreneurs, in the broadest sense of the term, endowed with the knowledge that enables them to properly manage their business.

Because of these significant changes, orchestrated in the case that concerns us here, within the European Union, through complex regulatory basis — allow me to insist — of mandatory compliance, the economic and animal welfare aspects of livestock production have been gaining prominence in the European Union.

One of the major challenges that EU livestock companies must currently face in their daily work is to optimize the harmonization of all the animal welfare (AW) legislation with their economic goals. These economic goals of livestock companies must be supported by a permanent search for a profitability that would allow, based on a mid-term perspective, a solid assurance in the continuity of their activity.

All of these matters, which are undoubtedly of a high complexity, constitute the subject of this conference.

CINCO CONSIDERACIONES PREVIAS

- **Primera consideración:** citando a Sir Charles Darwin “*en este mundo no es el más fuerte ni el más inteligente el que sobrevive. Sobrevive el que es capaz de adaptarse a los cambios*”.
- **Segunda consideración:** citando a don Albert Einstein “*la mente es igual que un paracaídas, sólo funciona cuándo se abre*”.
- **Tercera consideración:** la cuestión del Bienestar animal (BA), en el caso de las granjas sustentadas en la gestión de los animales de renta, no responde a una base o proyección antropológica del mundo animal. Tampoco responde a una realidad antropomórfica. Responde a una cuestión zootécnica de naturaleza multifactorial, con unas enormes connotaciones económicas en clave empresarial.
- **Cuarta consideración:** lamentablemente nuestra sociedad, la sociedad de la Unión Europea concretamente es, en general, muy ignorante en lo que respecta a la compleja temática del bienestar animal y aplica en muchas ocasiones, al argumentar acerca del mismo, el principio del “atrevimiento de la ignorancia”.
- **Quinta consideración:** la presente conferencia se sustenta sobre tres pilares. En primer lugar, en mi discurso de ingreso en la Real Academia de Doctores de España. En segundo lugar, en la conferencia que impartí en el II Congreso Internacional de Sanidad y Bienestar Animal celebrado en Córdoba en septiembre del pasado año 2023. En tercer lugar, en mis clases impartidas en el ámbito universitario como Catedrático de Área de Conocimientos “Producción Animal”, tanto en la UPM, como en la UAX, como en la Universitat de Lleida.

PRIMERA PARTE

1. Introducción: la empresa ganadera

Como se puede deducir con facilidad del título de la presente conferencia la primera parte de la misma va a versar acerca de la empresa ganadera, en el sentido amplio del término, en razón de que es la generadora, a través de su producción pecuaria, de los correspondientes productos ganaderos (carne, pescado, huevos leche, lana, etc.).

En la presente disertación se va a considerar a la “empresa ganadera”¹ como una unidad de organización, con una manifiesta e irrevocable finalidad económica, dedicada fundamentalmente a llevar a cabo actividades pecuarias centradas en la generación de una serie de productos y también, paralelamente, de servicios, a partir de la aplicación, en los procesos productivos, de las mejores técnicas disponibles (MTD’s), aplicadas a los “animales de producción o de renta” presentes en la granja.

Los animales de producción o de renta son aquéllos que se crían o mantienen en las granjas con la finalidad primera de obtener alimentos y/o productos de origen animal, destinados a una finalidad comercial y/o lucrativa (considérense aquí, por ejemplo, los ganados bovino, ovino, caprino, porcino, cunícola, las aves de corral, los animales de peletería, las bases animales de las piscifactorías, de las actividades cinegéticas, de la lidia, las ligadas al deporte o a las actividades propias de la medicina o de la psicología, etc.).

En el caso de la actual Unión Europea (U.E. – 27) y, por lo tanto, también de España y en términos generales, nuestras empresas están inmersas en un modelo económico más o menos perfecto de libre mercado². Es decir, nuestras empresas, en este caso las empresas pecuarias, están inicialmente condicionadas por un sistema económico en el cual las decisiones en lo que atañe a las inversiones, a las producciones y a la distribución, se guían por las señales que emiten los precios.

Las mencionadas señales están creadas por las fuerzas que emanan de la oferta y de la demanda y, a partir de ellas, las empresas buscan su rentabilidad y su beneficio. En este modelo económico la actividad estatal, tanto a nivel de cada Estado Miembro (EE.MM.) como de la propia Unión Europea (U.E.), debería limitarse a proporcionar bienes y servicios públicos y a salvaguardar la propiedad privada.

No obstante, sí puede haber situaciones intervencionistas cuando los gobiernos de los EE.MM. consideran, por las razones que fueren, que deben asumir un papel activo, tanto en la corrección de ciertos de-

¹ Diccionario de la Lengua Española: Empresa: Unidad de organización dedicada a actividades (industriales, agronómicas, mercantiles, etc. etc.) con fines lucrativos. Empresa | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE.

² ¿Qué es el libre mercado? - Características y ejemplos de países (enciclopediaeconomica.com).

fectos presentes en el mercado, como en la promoción del bienestar social.

En el contexto del modelo económico explicitado la primera finalidad de una empresa ganadera, que responda a la definición formulada al principio de esta conferencia, es utilizar de manera adecuada sus principales factores de producción; es decir, el capital geográfico (Cg), el capital financiero (Cf) y el capital humano (Ch).

La segunda finalidad de la misma es valorizar y/o retribuir adecuadamente a los mencionados factores productivos con el fin de lograr su fidelización; es decir, conseguir su permanencia en la misma, a pesar de los vaivenes y las turbulencias de los mercados.

Para lograr, con una proyección a medio plazo, que estas finalidades se conviertan en realidades es indispensable gestionar adecuadamente, desde una triple perspectiva técnica, económica y comercial, la base animal de la granja, compuesta por los ya mencionados animales de renta.

Esta gestión debe conducir de forma obligada a que la mencionada base animal de la empresa pecuaria pueda expresar sus potencialidades productivas de interés con la mayor bondad económica posible, en el seno de las coordenadas que definen la realidad comercial en que está inmersa.

En esta gestión, en términos generales; es decir, salvo excepciones o causas de fuerza mayor, las bondades económica y comercial deben prevalecer sobre la bondad técnica dado que ésta, en las empresas ganaderas del siglo XXI de la U.E., es un medio, pero nunca un fin.

2. La empresa ganadera en la U.E. – 27

En la Unión Europea (U.E. – 27) actual, desgraciadamente, en lo que atañe a la producción pecuaria, el explicitado modelo de libre mercado se encuentra significativamente distorsionado y esta distorsión supone, en primer lugar, un incremento apreciable de los costes de producción.

En efecto, aquélla, la producción ganadera, se encuentra, en la realidad, muy condicionada por el denominado “Modelo de la Unión Europea de Producción Animal”³, que está conformado por un comple-

³ Animales y productos animales - Comisión Europea (europa.eu).

jo conjunto de normas (más de 70) y de políticas. Las mismas regulan y condicionan, en gran medida, a la producción en el sentido más amplio del término, al comercio, al transporte, al bienestar de las bases animales a lo largo de sus ciclos y a la calidad y a la seguridad de los productos de origen animal.

La versión oficial de la Comisión Europea (CE), para justificar la obligada aplicación de este modelo a nuestra producción pecuaria, es que, en la Unión Europea, el objetivo prioritario, en lo que se refiere a los productos generados por nuestra ganadería, deben tener garantizada su seguridad alimentaria (en términos de abastecimiento y de higiene alimentaria), su calidad, que su generación contribuya a la protección del medio ambiente y que quede garantizado el respeto a los animales de renta como seres sintientes que son (lo que significa que importan sus sentimientos); la sintiencia⁴ es la capacidad de sentir una variedad de emociones y de sentimientos.

Llegados a este punto es preceptivo tener muy en cuenta que el mencionado modelo tiene, lógicamente, una significativa afección directa en el devenir global de la empresa ganadera, siendo de aplicación obligatoria únicamente en el seno de la U.E. – 27.

Ello significa en la práctica, desmintiendo lo que se ha publicado con frecuencia en nuestro país, que no es posible, en un mercado mundial cada vez más globalizado, básicamente en razón de los principios y reglas, que rigen en la Organización Mundial de Comercio (OMC) y en la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), conocida también como Organización Mundial de Sanidad Animal, exigir a los Países Terceros (me refiero, fundamentalmente, a aquéllos que exportan sus productos pecuarios a la Unión Europea), la aplicación de nuestro “Modelo de Producción Animal” a sus sectores ganaderos.

Esta realidad, económicamente dolorosa pero indiscutible, no hay que confundirla con lo que especifica el Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo del día 9 de marzo del año 2016, relativo a las enfermedades transmisibles de los animales y por el que se modifican o derogan algunos actos en materia de sanidad animal (legislación sobre sanidad animal»).

⁴ La **sintiencia** es la capacidad que tiene un ser vivo de sentir emociones, dolor, bienestar etc., y de percibir de manera subjetiva su entorno y sus experiencias vitales. Guillaume Astrid.

Su consideración y aplicación, establece y determina, que los productos de origen animal procedentes de Países Terceros, que se exporten a la Unión Europea, deberán cumplir con los mismos requisitos sanitarios y de bienestar animal que los producidos en la U.E. – 27, pero sin ser obligatorio la aplicación en ellos de nuestro obligado modelo productivo.

Abordando, en este contexto y en la U.E, la aplicación práctica del mencionado modelo de producción animal, nos encontramos con que, en la avicultura de puesta comunitaria, viene a suponer unos mayores costes en la producción y en la comercialización de los huevos para consumo; que oscilan entre un 25 y un 30 por 100; es decir, se genera un sobrecoste significativo respecto del coste de estos productos en los de Países Terceros, competidores directos de los actores en la cadena alimentaria del huevo para consumo⁵.

Los Terceros Países, en general, no tienen el mismo nivel de exigencias técnicas y, consecuentemente, pueden ser más competitivos desde el punto de vista económico.

Esto supone, para este sector considerado y para todos los sectores ganaderos de la U.E. – 27, una distorsión real de la competencia en los mercados, tanto en el mercado interior; es decir, el propio comunitario como, sobre todo, en el mundial que, insisto, está cada vez más globalizado; es decir, más abierto, y, consecuentemente, es más competitivo y menos controlable, desde una perspectiva comercial, por parte de la Unión Europea.

3. Las consecuencias del “Modelo Europeo de Producción Animal”

La implementación del “Modelos Europeo de Producción Animal” ha desembocado en estos últimos años y muy especialmente en la presente etapa post – pandemia, en dos complejas realidades, para las empresas ganaderas de la Unión Europea.

Por una parte, en la necesidad de asumir, técnica y económicamente (subrayo el término “económicamente”), las ya mencionadas normativas cada vez más restrictivas en el ámbito de la aplicación mencionado “Modelo de la Unión Europea de Producción Animal” y, por

⁵ Modelo europeo de producción de huevos. Asociación Española de Productores de huevos.

otra, la necesidad de medrar positivamente en la sociedad en la que están inmersas, la de la U.E. – 27, a pesar de ser reiteradamente señaladas y hostigadas por los sectores proteccionistas, animalistas y medioambientalistas de esta sociedad.

Todas estas organizaciones de base social acusan a las empresas pecuarias enarbolando, entre otras, la bandera del “bienestar animal” (del que hablaré en la segunda parte de mi conferencia), de una manera sumamente injusta y desproporcionada, de no proteger adecuadamente, de no manejar correctamente, de no gestionar como debería hacerse, a las bases animales de las granjas.

También acusan, a las empresas ganaderas de la U.E. – 27, de ser las principales responsables del cambio climático utilizando, entre otros, el argumento de que debe reducirse anualmente en un 7 a 7,5 por 100 la emisión de Gases de Efecto Invernadero (GEI), para mantener el aumento medio anual de la temperatura ambiental por debajo de 1,5°C (y todo ello, siempre, con una gran repercusión mediática por su gran dominio de las redes sociales, aportando continuamente leña al fuego a los agresivos sectores medioambientalistas más radicales).

En este contexto, los mencionados colectivos, están cada día más presentes en la sociedad de la Unión Europea. Actualmente se estima que medran en ella del orden de unas 200 organizaciones no gubernamentales (ONG's)⁶, bien financiadas, activas y muy críticas contra la producción animal.

Estas ONG's están utilizando cualquier incidencia acontecida a lo largo de la cadena alimentaria para poner en tela de juicio a la actividad ganadera empresarial.

Su finalidad última es, sin duda, la de intentar reducir significativamente, en la Unión Europea, las dimensiones cuantitativa y cualitativa de la producción animal, especialmente la vinculada a la ganadería empresarial intensiva.

Su “guerra”, mucho más emocional y política que técnica, contra las mal consideradas y llamadas “macrogranjas” o a favor de un drástico descenso del consumo de productos pecuarios, especialmente el de

⁶ ONG, Organización no Gubernamental, es una organización privada sin fines de lucro que no depende del Estado y persigue objetivos sociales, solidarios o políticos.

la carne, para “ayudar a salvar al planeta”, pueden ser dos buenos ejemplos de ello.

En este marco de análisis no puedo dejar de mencionar a la denominada “iniciativa ciudadana europea”⁷ que pretende ser un instrumento ejemplar y ejemplarizante de democracia participativa en el ámbito de la Unión Europea (U.E. – 27).

Utilizándola adecuadamente por un mínimo de un millón de ciudadanos, que residan en una cuarta parte de los Estados miembros (EE.MM.) de la Unión, pueden llegar a obligar a la Comisión Europea (CE) a presentar una propuesta de acto jurídico para aplicar a los Tratados de la Unión.

Después de la aplicación del Reglamento del año 2011, que fue el que estableció de forma pormenorizada los procedimientos de la iniciativa ciudadana europea, diez iniciativas han cumplido los requisitos para ser presentadas ante la Comisión (a significar que, desde enero del año 2020, se ha establecido nuevas normas que hacen más accesible la iniciativa a la ciudadanía).

Y precisamente una de las últimas iniciativas presentada (el pasado 5 de junio 2024, concretamente) es la que lleva por título «Stop Cruelty Stop Slaughter»⁷. La misma tiene dos objetivos.

El primero es incentivar, en el marco de la Unión Europea (U.E. – 27), la producción de las proteínas vegetales, incluida la leche vegetal, los sucedáneos de los huevos y las carnes cultivadas; ello unido a la necesidad de investigar una producción más ética y limpia de estas carnes.

El segundo objetivo es promover la elaboración, en el ámbito de la U.E. – 27, unos planes concretos para reducir los censos de los animales en las granjas de producción pecuaria. La propuesta es que esta reducción sea del 50 por 100 anual y así lograr cerrar progresiva y finalmente, todas las granjas actualmente ubicadas en la Unión Europea.

Naturalmente, ignoro cómo acabará, con el discurrir de los años, esta iniciativa ciudadana, ni tan siquiera puedo saber si prosperará, pero deseo hacer dos reflexiones al respecto.

⁷ La Iniciativa Ciudadana Europea es una herramienta única: permite a los ciudadanos participar en la configuración de la UE solicitando a la Comisión Europea que proponga nuevas leyes. Europa eu.

La primera, es que estas iniciativas, de corte en mi opinión, manifiestamente populista, son como esta fina lluvia del Norte de España que, cuando cae, parece que “casi no llueve” y te acaba calando hasta los huesos. Este tipo de propuestas y de mensajes, son los que precisamente acaban calando profundamente en la sociedad de la Unión, que no se olvide, es cada vez más urbanita y consecuentemente, está cada vez más alejada, física y psicológicamente, del medio rural. Por esta razón, nunca se puede saber, a priori, que nos deparará una iniciativa ciudadana de esta naturaleza con el tiempo.

En este sentido, la segunda reflexión, como tal vez recuerden, hoy y aquí, los “menos jóvenes”, se fundamenta en llevar a cabo una mención, en esta oportunidad, relativa a cómo empezó, hace ya muchos años (a finales del siglo pasado), el tema de la propuesta de prohibición, en el caso de las gallinas ponedoras (con efecto en el año 2012), de las clásicas jaulas de toda la vida. Desde entonces esta “fina lluvia” no ha dejado de caer, en este sector ganadero.

Así, en estos momentos (casi unos 30 años después), la Comisión Europea se ha comprometido, nada más y nada menos, enarbolando, esto sí y como casi siempre, la manida bandera del “bienestar animal”, a eliminar progresivamente, en la Unión Europea, todas las jaulas en las granjas que se sustenten en bases animales de renta. En este contexto, se tiene previsto que la mencionada prohibición afecte a toda la producción pecuaria de la U.E.- 27, a partir del año 2027, que está “a la vuelta de la esquina”.

E, incrementando la complejidad de la situación descrita en los párrafos que anteceden, las empresas ganaderas de la Unión Europea (y también las empresas agrícolas naturalmente) están teniendo que hacer frente, desde hace meses, a un muy importante incremento directo de sus costes de producción.

La razón de ello hay que buscarla en el aumento del valor de adquisición de muchos de sus insumos clave; léase, por ejemplo, el incremento de los costes financieros, de la energía, de algunas materias primas, de algunos productos complementarios y de los costes, directos e indirectos, de sus capitales financiero, geográfico y humano.

Esta realidad desemboca en que muchas empresas ganaderas de la Unión (también de España, naturalmente), fundamentalmente aquellas basadas en una estructura de naturaleza familiar, no estén pudiendo

sobrevivir económicamente, viéndose finalmente abocadas al cierre y en que otras muchas miren al futuro con una gran preocupación y con una no menor incertidumbre.

Estas empresas unen al mencionado problema de sus resultados económicos la creciente dificultad para poder disponer, por las razones aducidas, de un adecuado relevo generacional, que pueda garantizar la existencia futura de un adecuado y suficiente capital humano.

En este contexto el sector del vacuno de leche español puede constituir un ejemplo paradigmático; en él sólo quedan, en la actualidad del finales del presente año 2024, de acuerdo con los datos facilitados por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA), menos de 780.000 hembras mayores de 14 meses y sólo unas 9.000 ganaderías que generan menos de 7,5 millones de toneladas de leche anualmente, cuando hace tan sólo 6 años teníamos más de 1,2 millones de vacas lecheras ubicadas en cerca de 14.000 ganaderías⁸.

Ello es un claro ejemplo de “cómo se va desangrando” una parte importante de la ganadería española lo que genera importantes problemas económicos y sociales.

SEGUNDA PARTE

4. Introducción al Tercer Margen Bruto (III MB)

Como ya se ha expuesto con anterioridad toda granja pecuaria es una empresa en el sentido amplio del término. Su primera finalidad, en la gestión del día a día, es utilizar adecuadamente los factores de producción⁹: capital geográfico (Cg), capital financiero (Cf) y capital humano (Ch). La segunda finalidad es la de retribuir adecuadamente los mencionados factores de producción con el fin de lograr su fidelización consolidada.

Para poder retribuir adecuadamente a los mismos es absolutamente necesario, desde una visión a medio plazo, que la empresa genere, a lo largo del tiempo, un Tercer Margen Bruto (III MB) suficiente-

⁸ MAPA, diciembre 2023: Informe de coyuntura del subsector vacuno de leche. Subdirección General de Producciones Ganaderas y Cinegéticas. Dirección General de Producciones y Mercados Agrarios.

⁹ Los factores de producción están constituidos por todo el conjunto de recursos que son empleados para crear un producto, bien o servicio por parte de una empresa, Economía simple.net.

mente positivo, para poder garantizar unos beneficios que permitan la mencionada retribución.

Para lograr cumplir con estas finalidades mencionadas la empresa pecuaria se fundamenta en la optimización de su gestión cotidiana sobre la base animal de la granja. En este sentido, es clave que la base animal mencionada, en su conjunto, pueda expresar su potencialidad con la mayor bondad económica posible, teniendo siempre en cuenta el entorno socio -económico – político (legislativo) en que se encuentra inmersa.

Y, para que esto pueda ser una realidad, es imprescindible que el bienestar animal, en el concepto zootécnico del mismo, esté presente, a lo largo de todo ciclo productivo, en el mayor número posible de individuos que conforman la base animal de la granja.

En el presente análisis partimos de la consideración de que nuestras granjas, ubicadas en el seno de la Unión Europea, están inmersas, a nivel comercial, en un mercado interior donde rige de una manera más o menos perfecta, una economía de libre mercado. Consecuentemente, en las empresas pecuarias de la U.E.- 27, las decisiones sobre inversión, características de la producción y de la comercialización, se guían o se deberían guiar, por las señales que emiten los precios, que se ven generados, con una mayor o menor perfección, por las fuerzas y características de la oferta y de la demanda, propias de una economía de mercado.

Desde una perspectiva academicista una de las principales características de la mencionada economía de mercado es la presencia en ella de una serie de elementos del propio mercado, que juegan un papel determinante en las asignaciones de capital y de los factores de producción (en busca siempre del mejor binomio rentabilidad - beneficio).

En este modelo la actividad institucional (en nuestro caso, la estatal y las autonómicas) se debería limitar a proporcionar bienes y servicios públicos y, como ya se ha mencionado, a salvaguardar la propiedad privada. Si puede haber, insisto, formas intervencionistas en las que, por ejemplo, el Gobierno desempeñe un papel activo en la corrección de fallos o errores del mercado y/o en la promoción del bienestar social.

5. La granja y sus objetivos económicos y técnicos

De acuerdo con lo expuesto hasta aquí, toda granja, en este caso toda empresa pecuaria, en función de las circunstancias de mercado en

la que está inmersa, debe perseguir, ineludiblemente en su quehacer cotidiano, como ya se ha hecho indirectamente mención, la optimización positiva de su Tercer Margen Bruto (III MB) o el beneficio antes de impuestos¹⁰.

Evidentemente, en la práctica, puede acontecer que, durante un periodo de tiempo limitado, el III MB resulte negativo. En este caso la empresa debe procurar, por un parte, reducir todo lo posible este tiempo y, por otra, minimizar la negatividad de este III MB.

El mismo es la resultante de aplicar a los ingresos totales los gastos variables de producción, los gastos variables de comercialización (que nos da el Primer Margen Bruto = I MB), los gastos de estructura, las amortizaciones (resultando el Segundo Margen Bruto = II MB); y, por último, los ingresos y los gastos financieros (resultando el mencionado III MB).

Cuando a este Tercer Margen Bruto resultante, que puede ser, insisto, positivo o negativo le aplicamos el correspondiente impuesto de sociedades resulta el beneficio o pérdida netos finales.

Sobre el resultado de este III MB tienen una gran incidencia la productividad técnica, la productividad económica y la productividad global, amén de la sostenibilidad correspondiente al modelo productivo elegido por la empresa pecuaria, que se sustentan todos ello, obligatoriamente, en la tantas veces mencionada base animal.

En estas productividades y sostenibilidad, juega siempre un papel absolutamente determinante el nivel real de bienestar animal global del conjunto de individuos que conforman, en cada momento, la mencionada base animal de la granja.

En este sentido no hay que olvidar dos realidades, que comportan una alta complejidad adicional a todo lo expuesto en los párrafos anteriores; la primera, es la realidad anatómico – fisiológica de la base animal de toda granja, que es dinámica en el tiempo y, por lo tanto, permanentemente cambiante; la segunda, que el bienestar animal, como se comentará en la fase final de la presente conferencia, es individual, no grupal y, además, es de naturaleza multifactorial¹¹.

¹⁰ Finanzas al desnudo: lecciones para empresarios y profesionales no financieros. Carlos Buxadé. Ed. Euroganadería. 240 páginas.

¹¹ El bienestar animal es un concepto complejo y multifactorial que abarca varios aspectos del cuidado y manejo de los animales. Instituto de estudios del huevo.

En lo que se refiere a los objetivos técnicos de la granja, cuya finalidad última es ayudar a optimizar su III MB, los mismos se fundamentan en la productividad de la base animal considerada en cada caso. En el ámbito de la mencionada productividad debe distinguirse entre la productividad técnica, la productividad económica y la productividad global.

La productividad técnica es el resultado, a lo largo de todo proceso productivo en la empresa ganadera, de la eficiencia y de la eficacia técnicas aplicadas a la base animal de la misma.

El conseguir una buena productividad técnica es una condición necesaria, pero no suficiente, para lograr el objetivo final de lograr optimizar el III Margen Bruto.

Por su parte, la productividad económica, siempre desde una visión empresarial, es el resultado directo de lograr, a lo largo de los procesos productivos, la eficiencia y la eficacia económicas en la gestión de la base animal de la granja. Ella también es condición necesaria, pero no suficiente para logra el objetivo final de lograr optimizar el III MB.

En cuanto a la productividad global (resultado de la considerar conjuntamente a las productividades técnica y económica), referida a una empresa pecuaria inmersa, como ya se ha comentado, en una economía libre de mercado, demanda que la productividad técnica (encargada de generar, cuantitativa y cualitativamente, los productos adecuados para poder ser competitivos en los nichos de mercado elegidos) se subordine siempre, salvo causa de fuerza mayor, a la productividad económica que es la que va a determinar el margen final de cada producto generado.

La razón de ello es evidente; se trata de tener el objetivo empresarial de buscar optimizar, en cada producto generado en la granja, el binomio coste – calidad (entendida ésta como el valor monetariamente reconocido y aceptado en el mercado). Esté el primer paso para lograr optimizar el margen bruto del mismo y, consecuente y finalmente, el del III MB de la actividad empresarial.

6. El índice de productividad técnico -económico

Y precisamente es aquí, ante los objetivos reiteradamente mencionados, donde adquiere todo su protagonismo el índice de productivi-

dad, que es un indicador que mide el nivel de los insumos utilizados (alimentación, energía, mano de obra, etc. etc.) en relación con la cantidad de productos pecuarios generados.

Por lo tanto, este índice mide, en base técnica, pero, sobre todo económica cómo se administran los recursos para intentar lograr los objetivos de producción, conforme a lo programado, presupuestado, en cuanto a cantidad, calidad, valor y coste.

En la práctica empresarial existen dos formas de aumentar la productividad técnica: incrementando, en forma absoluta o relativa, el numerador (producción generada) o disminuyendo, en forma absoluta o relativa, el denominador (consumo de insumos). Obviamente, es preciso que toda mejora de la productividad técnica pueda estar asociada a una mejora de la productividad económica.

Al final el objetivo primero de la actividad empresarial, en el contexto que se está considerando en la presente conferencia es doble y simultáneo: por una parte, busca minimizar el coste de los insumos requeridos (que siempre deben ser, dentro de lo posible, los más adecuados y necesarios); por otra, pretende maximizar el valor de los productos y subproductos generados, que, a su vez, deben estar necesaria y adecuadamente orientados a los nichos de mercado dónde se pretenden incidir.

No hace falta mencionar que si este índice global, en una granja, durante un periodo relativamente prolongado (función de las circunstancias, internas y externas y del mercado), es negativo, porque, por ejemplo, desde la gestión, no se es capaz de hacerle positivo, significa que no se generan, en la práctica empresarial, ventajas comerciales competitivas; consecuentemente, la granja en cuestión no puede tener viabilidad empresarial con una visión a medio plazo.

Y esta situación puede darse, exclusivamente por razones de gestión o de mercado, y ella, en la práctica, puede acontecer a pesar de tener la empresa pecuaria una adecuada base animal, presentado ésta un buen nivel de bienestar animal y de protección animal y siendo aplicadas las MTD's (las mejores técnicas disponibles).

7. La importancia técnico-económica de la sostenibilidad

La sostenibilidad es un término que tiene, actualmente, un gran protagonismo en el seno de la Unión Europea y que implica, en sus

principales principios generales la conservación de los recursos, la adecuada utilización de la energía, el respeto por la biodiversidad y la equidad social.

Está referido, en el caso que aquí nos ocupa y por definición, a la satisfacción técnico - económica de las necesidades de las ganaderías, en función de sus sistemas productivos aplicados y de sus técnicas empresariales requeridas. sin que el desarrollo de todos los mismos, comprometa al quehacer de las futuras generaciones garantizando que puedan satisfacer sus necesidades, en mismo contexto referido.

Es decir, buscando asegurar, paralelamente, el equilibrio entre el crecimiento económico, el cuidado y la preservación del medio ambiente, el bienestar y la aceptación social.

En este marco deben considerarse necesariamente cuatro sostenibilidades¹², que están incardinadas y cuya adición, en el seno empresarial, lleva al concepto global de sostenibilidad. Estas cuatro sostenibilidades, en el caso que nos ocupa, son:

- La sostenibilidad ambiental; ésta, en base ecológica, se refiere a la relación armónica que debe existir entre la granja, el entorno que la rodea y la sociedad. Este equilibrio se consigue con un desarrollo en el que se utilicen adecuadamente los recursos necesarios sin comprometer a las futuras generaciones.
- La sostenibilidad social; está referida a una adecuada actuación global respecto de la mano de obra directa e indirecta y respecto de la sociedad que se encuentra ubicada en el área de influencia de la granja.
- La sostenibilidad económica; respetando las dos anteriores, se refiere al desarrollo, en la granja, de modelos y de sistemas productivos, amén de modelos comerciales, que puedan garantizar, en la medida de lo posible, el futuro empresarial de la misma.
- La sostenibilidad jurídica; cumpliendo con todas las leyes existentes sobre la cuestión de la sostenibilidad, en el marco jurídico (en nuestro caso de la Unión Europea y por derivación, del Estado, de las Comunidades Autónomas y de los entes locales) de la región de la Unión Europea en la que la granja se ubica.

¹² Los cuatro principios fundamentales en que se sustenta la sostenibilidad. Mar y Tierra, 11 de octubre 2023.

Cuando alguna de estas sostenibilidades falla es materialmente imposible lograr la cada vez más exigida sostenibilidad global de la empresa.

TERCERA PARTE

8. La base animal y su bienestar

Como ya se ha comentado la base animal de la empresa pecuaria, en una secuencia cronológica determinada (dado que la misma es dinámica), está constituida por los animales útiles de renta que la conforman en cada unidad temporal considerada.

La finalidad de la base animal es generar, a través de una adecuada gestión integral, alimentos, subproductos y otros bienes (fijación de población en el medio rural, generación de riqueza social, constituir un foco de atracción de inversión, etc.) en la mayor cantidad, de la mejor calidad y al menor coste posibles.

Y, todo ello, en función de su potencialidad productiva (en clave genética y epigenética), en las circunstancias en que se encuentra la base animal inmersa en cada momento (léase: sistemas, técnicas, alojamientos, instalaciones, microclima, criotoclima, mano de obra, nivel medio de bienestar animal, etc.).

La cuestión que se plantea, aquí y ahora, es la siguiente: ¿qué puede significar, en las empresas pecuarias y en la práctica de la Producción Ganadera del siglo XXI, el denominado “BIENESTAR ANIMAL (BA)”¹³?

La respuesta puede efectuarse desde 2 vertientes diferentes: la vertiente (visión) antropológica (que es la más usual en nuestro marco social) y la vertiente zootécnica (que es, entendemos, la correcta).

Zootécnicamente hablando, que, en mi opinión, es lo que en esta conferencia procede, un animal de renta activo (en fase de utilidad económica), se encuentra en una adecuada situación de BIENESTAR cuando su realidad anatómico – fisiológica y psíquica está en equilibrio consigo mismo (equilibrio interno) y, simultáneamente, lo está con el entorno inmediato en el que se encuentra inmerso (equilibrio externo).

¹³ Carlos Buxadé. El bienestar animal (B.A.) y su impacto en la economía de la producción. II Congreso Internacional de Salud y Bienestar Animal. Córdoba, septiembre 2023.

La complejidad, que esta situación siempre comporta, viene dada, porque cada unidad que conforma la base animal es “un caso único”, función, como ya se ha mencionado, de su genética y de su epigenética; y, por ello, también comporta el hecho de que cada circunstancia ejerce en él una influencia única, singular y dinámica. Por esta razón, la interacción “animal – circunstancias” también es única, singular y dinámica. Esta compleja realidad es, muchas veces, muy difícil de asumir y de valorar objetivamente.

La consecuencia de lo referenciado en los párrafos anteriores es que en la empresa ganadera no es posible lograr que la situación de bienestar alcance, a lo largo cada ciclo productivo, a toda la base animal implicada.

Ante esta realidad el objetivo empresarial es el de intentar minimizar siempre los efectos, técnicos y económicos negativos que originan mermas en el BIENESTAR ANIMAL ZOOTÉCNICO global de la base animal.

Con esta finalidad se debe procurar que la granja, con una visión técnica grupal de la base animal, aunque, en la medida de lo posible, con una proyección individual, disponga, entre otras cuestiones, de: unos alojamientos e instalaciones altamente funcionales y amortizables; una sanidad adecuada (amparada en una gran bioseguridad); una mano de obra cualificada, experimentada e ilusionada; una aplicación correcta de las MTD's a lo largo del tiempo y una permanente gestión integral correcta (conformada por unas gestiones técnica, financiera y comercial, subordinadas éstas siempre a la económica).

Todo ello, si se cumple, conduce a que, la empresa pecuaria, a lo largo de los distintos ciclos productivos y en sus diversas fases, logre, en un porcentaje elevado (tal vez, muy elevado) de los individuos, que conforman la base animal, se den cuatro realidades claves: se minimicen las situaciones que puedan causar lesiones, malestar y/o dolor; se reduzca muy significativamente el estrés (es decir: el miedo, la ansiedad, la desazón, etc.); se controlen las situaciones que dan lugar a restricciones de las “conductas propias” (“conductas naturales”), en función de las tantas veces mencionadas a lo largo del presente texto, realidades anatómicas y fisiológicas reales de la base animal implicadas y, no por último, se puedan controlar satisfactoriamente los desórdenes generalmente de origen psíquico (agresiones, peleas, caudofagia, etc.).

Y ello da lugar a una cuestión de fundamental importancia empresarial: a que la base animal, en términos globales no singulares, pue-

da expresar eficiente y eficazmente, en un elevado (muy elevado) porcentaje, su potencialidad productiva real, maximizando, paralelamente y dentro de lo posible (función de las características de toda base animal implicada) la cantidad, y la calidad de producto (s) generado (s), y, consecuentemente, minimizando los costes de su producción.

CUARTA PARTE

9. Conclusiones

- 1) Partiendo de la base de que la empresa pecuaria, objeto del presente análisis, tiene unos alojamientos y unas instalaciones correctas; que en ella labora una mano de obra (M.O.) adecuada y suficiente, que aplica aceptablemente bien las MTD's, pero que no logra controlar correctamente las variables responsables del criptoclima y su evolución en el tiempo (T, Hr, velocidad del aire, intensidad lumínica, etc.) será muy difícil que, la mayoría de los animales de renta implicados, se encuentren en una adecuada situación de bienestar animal zootécnico.
- 2) Luego, en toda granja la bondad técnica de los alojamientos e instalaciones, su adecuado manejo y su conservación y actualización continuas, son absolutamente claves.
- 3) Si, en una granja, un número importante de los animales de renta implicados se hallan, durante un periodo significativo de tiempo, en situación de NO adecuado Bienestar Animal, la base animal, globalmente considerada, no podrá expresar adecuadamente, en este periodo de su ciclo vital útil, su potencial productivo real.

En este caso, lógicamente, no se podrán alcanzar, en la granja afectada por esta situación de no B.A., los estándares técnicos requeridos, en lo que atañe a la cantidad y a la calidad de sus producciones y se incrementarán ineludiblemente sus costes de producción. Esta situación perjudicará significativamente la competitividad y la rentabilidad de la misma.

- 4) Es decir, si se incrementan los costes de producción dará lugar, irremediablemente a que el I Margen Bruto se vea inmediatamente negativa y directamente afectado. Luego, en virtud de la denominada "cadena interna de transmisión económica", también se verán negativamente afectados el II y por supuesto, el III Márgenes Bruto.

Por lo tanto: el NO BIENESTAR ANIMAL de la base animal perjudica el resultado económico final de la empresa ganadera.

- 5) Consecuentemente: la cuestión del Bienestar Animal, en toda empresa pecuaria, en toda granja, no es una cuestión emocional, ni antropomórfica, ni antropocéntrica. Es una compleja característica técnica (en base zootécnica y de naturaleza multifactorial) con tiene siempre una importante, inevitable y significativa incidencia, de índole económica, en su balance final.
- 6) Por esta razón, en contra de lo que piensa y cree, un porcentaje importante de nuestra sociedad, son siempre los empresarios pecuarios y los técnicos directa e indirectamente implicados (empezando, naturalmente por los veterinarios), los más interesados en lograr constantemente., en toda base animal protagonista, el mejor nivel global posible de bienestar animal zootécnico.

COROLARIO

En aquella empresa pecuaria donde la base animal implicada no tenga, a lo largo de sus distintos ciclos productivos, un adecuado nivel global de bienestar animal zootécnico es prácticamente imposible que la misma pueda alcanzar la optimización de su III Margen Bruto.

Consecuentemente, esta empresa lo va a tener realmente muy difícil poder ser gestionada de manera que logre sobrevivir económicamente, desde una perspectiva de corto – medio plazo y mucho más, en una Unión Europea (U.E. – 27).

Una Unión Europea a 27, que está inmersa irreversiblemente en un mercado mundial cada vez más complejo, más globalizado y, por ende, sesgadamente más competitivo.

Por esta razón, compleja, pero real, la importancia del BIENESTAR ANIMAL ZOOTÉCNICO, en la base animal de las granjas de la U.E. – 27 y, por ello, de España, cada día adquiere, nos guste o no, más importancia.

Damas y Caballeros; he dicho, MUCHAS GRACIAS.

ZOONOSIS DE TRANSMISIÓN ALIMENTARIA: LA INFECCIÓN POR *TOXOPLAMA GONDII* COMO PARADIGMA DEL CONCEPTO “UNA SALUD”

PROF. DR. D. LUIS MIGUEL ORTEGA MORA

*Catedrático de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la
Universidad Complutense de Madrid*

Grupo Salud Veterinaria y Zoonosis (SALUVET)

23 de septiembre de 2024

RESUMEN

Las enfermedades compartidas forman parte del cuerpo de doctrina de las ciencias veterinarias. *Toxoplasma gondii* es uno de los parásitos zoonóticos más importantes, presente en todos los hábitats desde las regiones polares a los trópicos y en los ambientes terrestres y acuáticos afectando a todas las especies homeotermas, incluido el ser humano. Se estima que hasta un tercio de la población humana está infectada por este parásito. La infección por *T. gondii* tiene una epidemiología compleja y dada su prevalencia e impacto en la sanidad animal y en la salud pública, su versatilidad en los modos de transmisión y su presencia en diferentes compartimentos y ecosistemas es un paradigma del concepto “Una Salud”.

En este trabajo se revisan algunos aspectos históricos clave en el conocimiento del parásito y de la enfermedad junto con la importancia

e impacto de esta zoonosis en los diferentes compartimentos de “Una Salud”. Para concluir, se indican algunas de las investigaciones que se están desarrollando acerca de: i) la caracterización genética y fenotípica de las poblaciones predominantes de *T. gondii* en Europa y en España y sus implicaciones en la virulencia; ii) la investigación de la interacción patógeno-hospedador durante la toxoplasmosis congénita; y iii) la utilidad de los modelos traslacionales de la enfermedad y su aplicación para el estudio de la seguridad y la eficacia de fármacos y vacunas.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, zoonosis, Una Salud.

SUMMARY

Shared diseases constitute an important part of the knowledge encompassed by veterinary sciences. *Toxoplasma gondii* is one of the most important zoonotic parasites, present in all habitats from polar regions to the tropics and in terrestrial and aquatic environments, affecting all homeothermic species, including humans. It is estimated that up to one third of the human population is infected by this parasite. Infection by *T. gondii* has a complex epidemiology and given its prevalence and impact on animal and public health, its versatility in transmission modes and its presence in different compartments and ecosystems, it is a paradigm of the “One Health” concept.

This work reviews some key historical aspects in the knowledge of the parasite and the disease together with the importance and impact of this zoonosis in the different compartments of “One Health”. In the final part, some of the research being carried out is indicated on: i) the genetic and phenotypic characterization of the predominant populations of *T. gondii* in Europe and Spain and its implications for virulence; ii) the host-pathogen interactions during congenital toxoplasmosis; and iii) the usefulness of translational models of the disease and their application to study the safety and efficacy of drugs and vaccines.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, zoonosis, One Health.

INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, Excelentísimas Señoras y Señores Académicos, Señoras y Señores. Revisando la historia de *Toxoplasma gondii* y de la toxoplasmosis hemos releído una frase popular que dice lo si-

guiente: “la historia la escriben los sobrevivientes y, por lo tanto, el relato resultante tiene un sesgo implícito” (Ferguson, 2009). En nuestro caso, no hay duda de que la mirada y la interpretación del tema de hoy tienen una impronta, resultado de nuestra formación y de nuestra trayectoria profesional y, porque no decirlo, de nuestras preferencias. Sin embargo, la información que vamos a compartir y sus fuentes son de indudable solidez científica.

Las zoonosis, según la definición propuesta en 1951 por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, designan a aquellas enfermedades compartidas de forma natural entre los animales vertebrados, domésticos o silvestres, y la especie humana (Chomel, 2009). Hasta el presente, se han descrito más de 250 enfermedades zoonóticas. Su impacto tiene diversas vertientes y consideraciones: por un lado, afectan a la salud humana con distinta importancia en función de variables como su frecuencia y su gravedad; por el otro, tienen un impacto económico directo debido a la mortalidad y morbilidad que originan en la producción agropecuaria y al coste asociado a los programas de control y erradicación. Por último, no hay que olvidar su importancia en los animales domésticos de compañía y el efecto sobre la biodiversidad y el impacto en los ecosistemas. Por aportar algunas cifras, se estima que las zoonosis endémicas son responsables de más mil millones de casos de enfermedad en seres humanos de todo el planeta y de millones de muertes cada año. Las zoonosis emergentes, en particular, suponen una amenaza global para la salud mundial con cientos de miles de millones de dólares estadounidenses de pérdidas ocasionados en los últimos 20 años (Karesh *et al.*, 2012) y un papel cada vez más importante como ha puesto en evidencia la reciente pandemia COVID-19 ([gatesfoundation.org/goalkeepers/report/2020-report/#GlobalPerspective](https://www.gatesfoundation.org/goalkeepers/report/2020-report/#GlobalPerspective)).

Una revisión sistemática de las publicaciones científicas realizadas entre 1912 y el 2012 en relación con las enfermedades compartidas entre los animales domésticos y silvestres señala un incremento muy significativo en su número (y, por tanto, en el interés que despiertan en la comunidad científica) a partir de los años 90 del pasado siglo (Wiethoelter *et al.*, 2015). Entre las diez principales enfermedades, según las publicaciones analizadas, destacan la influenza aviar, la rabia, la salmonelosis, la tuberculosis, la triquinelosis y, la enfermedad que nos ocupa en esta presentación: la toxoplasmosis. Dado que la mayoría de las enfermedades infecciosas humanas tienen un origen en los animales y la mayoría de las enfermedades humanas emergentes proceden de los mamíferos, recientemente se ha revisado la distribución global de los

hospedadores mamíferos y las zoonosis que transmiten, proponiéndose determinadas “áreas o puntos calientes” que ayudarían a predecir la futura aparición de enfermedades zoonóticas (Han *et al.*, 2016).

En esta sesión justificaremos por qué *T. gondii* debe ser considerado un ejemplo dentro de los parásitos zoonóticos, dado su amplísimo espectro de especies animales hospedadoras; incluyendo a los animales domésticos y útiles, a muchas especies silvestres en diferentes ecosistemas terrestres y acuáticos y al ser humano. Así mismo argumentaremos nuestra elección del por qué este parásito y la infección que produce, dada su prevalencia e impacto en la sanidad animal y en la salud pública, su versatilidad en los modos de transmisión y su presencia en diferentes compartimentos y ecosistemas, pueden y deben ser considerados como paradigmáticos del concepto “Una Salud”.

Para finalizar, se presentarán, a modo de ejemplo, algunos de los estudios que estamos realizando en el grupo SALUVET de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid en este campo junto con otros grupos de investigación colaboradores. En concreto, revisaremos algunos estudios sobre los siguientes aspectos: i) la caracterización genética y fenotípica de las poblaciones predominantes de *T. gondii* en Europa y en España y sus implicaciones en su virulencia; ii) el estudio de las interacciones parásito-hospedador durante la toxoplasmosis congénita y la investigación de un nuevo mecanismo patogénico hasta ahora desatendido; y iii) una propuesta para la armonización de modelos de la enfermedad en los animales domésticos que permitan conocer con mayor precisión la seguridad y la eficacia de potenciales fármacos y vacunas y su posible traslación al ser humano.

EL CONCEPTO “UNA SALUD”

El veterinario Calvin Schwabe, considerado “el padre de la epidemiología veterinaria”, establece el concepto de “Una Única Medicina” (“One Medicine”) para las enfermedades humanas y animales compartidas (revisado en Schwabe, 1991). Sin embargo, este concepto ya había sido planteado casi un siglo antes por Rudolf Virchow, el padre de la Patología celular, estableciendo por vez primera el vocablo zoonosis en la segunda mitad del siglo XIX y señalando que:

“entre la Medicina Animal y Humana no existe una línea divisoria, el objeto es diferente, pero la experiencia del aprendizaje obtenido constituye la base de toda la Medicina”.

En 2004, durante una reunión en la Universidad Rockefeller en Nueva York se estableció lo que se conocería como los “Doce principios de Manhattan” (oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html) que sentarían las bases de lo que más tarde se conocería como “Un Mundo, Una Salud” (“One World, One Health”). Este concepto plantea la necesidad de que la sanidad animal, la salud pública y la salud humana, actúen de manera conjunta incorporando la visión ambiental (salud de los ecosistemas, “EcoHealth”) y los efectos del cambio climático y la globalización al resultar evidente que los cambios en el ambiente (degradación, cambios del uso y abandono), incluyendo la agricultura intensiva, el crecimiento de la población, el cambio climático y la invasión humana de los ecosistemas vírgenes son una causa importante de la emergencia de las zoonosis (Woolhouse y Gowtage-Sequeria, 2005) junto con la importancia de realizar una aproximación multidisciplinar a este problema (Kahn, 2011). En el año 2022, se celebró en Berlín la Cumbre Mundial de la Salud que reunió a líderes de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA). Esta alianza cuatripartita estableció el “Plan de acción conjunto sobre Una sola Salud” (2022-26) como documento clave que incluye las medidas a desarrollar en el futuro inmediato (www.fao.org/one-health/resources/publications/joint-plan-of-action/es, consultado en septiembre de 2024).

TOXOPLASMA GONDII Y LA TOXOPLASMOSIS: APUNTES SOBRE UNA HISTORIA CENTENARIA

En 2008, se celebró el centenario de la primera descripción del parásito de forma casi simultánea por investigadores del Instituto Pasteur de Túnez y de San Pablo en Brasil. Para conocer mejor los detalles de este apasionante desarrollo histórico se pueden consultar varias excelentes revisiones (Ajioka y Morrisette, 2009; Dubey, 2008; Ferguson, 2009; Innes, 2010). Estos trabajos, permiten conocer de primera mano algunas de las experiencias personales de los actores principales implicados en el desarrollo del conocimiento en este campo y atesoran un gran valor añadido.

Hallazgo y descripción de *T. gondii*

En 1908, Charles Nicolle y Louis Manceaux describen la presencia de un protozoo en los tejidos de un roedor parecido al hámster, el

gundi (*Ctenodactylus gundi*), originario del norte de África y que mantenían en el Instituto Pasteur de Túnez para sus investigaciones sobre la leishmaniosis (Nicolle y Manceaux, 1908). Por su parte, Alfonso Splendore en Brasil describe un parásito similar en un conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculi*), identificándolo erróneamente como *Leishmania*, pero sin nombrarlo específicamente (Splendore, 1908). Un año más tarde, en 1909, Nicolle y Manceaux denominan a este nuevo parásito como *T. gondii* basándose en su morfología (toxó=arco, plasma=forma, figura) y el hospedador donde realizaron el hallazgo, el gundi (Nicolle y Manceaux, 1909).

Descripción de la presencia del parásito en numerosas especies de vertebrados superiores

Entre 1908 y 1937 se suceden las descripciones de la presencia de *T. gondii* en diferentes especies animales, incluido el ser humano. Aplicando técnicas laborales normalmente utilizadas en el campo de la virología se identifica que *T. gondii* es un parásito intracelular obligado que puede mantenerse mediante pases sucesivos en animales de laboratorio, previa inoculación del tejido cerebral procedente de animales infectados. Así mismo, se pone en evidencia que los distintos aislados del parásito pueden presentar diferencias en su virulencia (Ferguson, 2009). En este periodo, el desarrollo de una prueba de diagnóstico indirecta, mediante la detección de anticuerpos específicos en el hospedador (prueba de Sabin-Feldman, basada en la tinción con azul de metileno de los taquizoítos vivos), permitió la descripción de numerosas especies animales infectadas, evidenciando el amplio espectro de hospedadores homeotermos que caracteriza a este parásito (Dubey, 2008).

Descripción de la toxoplasmosis congénita en medicina humana

La importancia médica de la infección por *T. gondii* permanece inexplorada hasta 1939, momento en el que se identifican las lesiones características de la toxoplasmosis congénita en el neonato y se aísla al parásito del sistema nervioso central y de la retina de una niña fallecida con sintomatología nerviosa a las pocas semanas de su nacimiento (Wolf *et al.* 1939). Inmediatamente después se describe la triada clínica que acompaña a la toxoplasmosis congénita: la hidrocefalia o microcefalia, las calcificaciones intracerebrales y la coriorretinitis (Sabin, 1942). Habría que esperar varias décadas para conocer la importancia de la reactivación de la infección crónica en personas con inmunocom-

promiso, favorecida por el auge de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Luft *et al.*, 1984).

Descripción de la toxoplasmosis congénita en medicina veterinaria

En 1957, se describe la presencia de un microorganismo parecido a *T. gondii* en la placenta y en los fetos de ovejas abortadas denominando a estos casos “abortos tipo II-Nueva Zelanda” y se aísla al parásito de estos casos (Hartley y Marshall, 1957). Al poco tiempo, se describen procesos similares en brotes epidémicos de aborto ovino en el Reino Unido (Beverley y Watson, 1961).

El ciclo biológico y los modos de transmisión

Una vez demostrada la transmisión vertical congénita de la infección, confirmada posteriormente en diferentes especies animales como la cabra y los roedores (ver Dubey, 2021), el siguiente paso fue demostrar el papel del consumo de carne cruda o poca cocinada (carnivorismo) en la transmisión de la infección. El mismo se confirmó mediante una investigación muy peculiar en niños con tuberculosis y desnutrición admitidos para su cura en un hospital parisino (Desmonts *et al.*, 1965). En este estudio, se observó que cuando se suministraba carne poco cocinada (casi cruda) a los niños, el porcentaje de seropositividad frente a la infección por *T. gondii*, pasaba de un 10 a un 50% cuando la carne era de bovino o caballo y aumentaba al 100% cuando se les suministró chuletas de cordero. En 1970, se confirma el papel de los felídeos como hospedadores definitivos en el ciclo biológico, describiéndose al ooquiste como una forma parasitaria resistente en el ambiente y que es excretada con las heces de los gatos infectados con *T. gondii* tras desarrollarse la multiplicación asexual y sexual en su intestino (Frenkel *et al.*, 1970). Este hallazgo ayudó a explicar la presencia de la infección en los animales herbívoros y en personas con una dieta vegetariana.

Variabilidad genética y estructura poblacional

Ya en la década de los 80 y los 90 se desarrollan nuevas metodologías que permiten estudiar la variabilidad genética de *T. gondii* en aislados humanos y de múltiples especies animales (Howe y Sibley 1995) realizándose la primera descripción del genoma del parásito entrado ya el presente siglo (Khan *et al.* 2005).

La relevancia del reservorio ambiental

La presencia de la infección por *T. gondii* en numerosas especies hospedadoras es indicativa de un alto nivel de contaminación ambiental

con este parásito. Algunas de las evidencias más recientes de la relevancia de la presencia del parásito en el ambiente son: i) los animales en pastoreo libre tienen altas seroprevalencias en muchas regiones del mundo, lo que indica el amplio alcance de la contaminación ambiental con ooquistes de *T. gondii* (Stelzer *et al.*, 2019); ii) los brotes de enfermedad de transmisión hídrica en la población humana (López-Ureña *et al.*, 2023; Pinto-Ferreira *et al.*, 2019); iii) la presencia del parásito en diversas poblaciones de invertebrados filtradores (Robertson, 2007); iv) los casos descritos en diversos grupos de mamíferos marinos como nutrias marinas, delfines y ballenas (Conrad *et al.*, 2005, Dubey *et al.*, 2003) y v) el hallazgo de verduras y frutas contaminadas con ooquistes (López-Ureña *et al.*, 2023).

En resumen, en los 115 años transcurridos desde su descripción original, las preguntas que rodean a *T. gondii* y su relación con los hospedadores y algunas de las respuestas que ha ido obteniendo la comunidad científica son apasionantes, dando lugar a una plétora de publicaciones científicas, con más de 24.000 entradas disponibles en PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=toxoplasma>, consultado en septiembre 2024) y cerca de 1000 trabajos publicados en 2023 lo que supone la aparición de 18 nuevos títulos a la semana.

Este impacto mediático no solo se produce en el ámbito científico sino que es habitual encontrar en los medios de comunicación de masas tanto internacionales como nacionales noticias que hacen referencia a aspectos tan diversos como la relevancia del cribado de la toxoplasmosis en embarazadas (elpais.com/sociedad/2023-06-04/toxoplasmosis-congenital-amenaza-para-el-embarazo-que-divide-a-medicos-y-gobiernos.html) o el riesgo de adquirir la infección por el consumo de productos curados (elpais.com/elpais/2016/09/16/mamas_papas/1474015164_551418.html). Sin embargo, la infección por *T. gondii* también es noticia en campos tan diversos como su impacto en los ecosistemas marinos (cbsnews.com/sacramento/news/california-sea-otters-deaths-parasite-strain-risk-to-humans/; fisheries.noaa.gov/feature-story/toll-toxoplasmosis-protozoal-disease-has-now-claimed-lives-12-monk-seals-and-left) o en la fauna silvestre terrestre (edition.cnn.com/2022/11/30/world/mind-control-parasite-toxoplasmosis-wolves-scn/index.html). Por último, este parásito no es indiferente a los avances recientes en las técnicas de edición genética y la utilización de parásitos modificados genéticamente para determinadas proteínas de interés se ha utilizado como vehículo para llegar a tejidos de difícil accesibilidad como el sistema nervioso central (abc.net.au/news/science/2024-08-21/pathogens-toxoplasma-gondi-medicine/104166564) (Bracha *et al.*, 2024).

LA INFECCIÓN POR *TOXOPLASMA GONDII* COMO PARADIGMA DEL CONCEPTO “UNA SALUD”

Actualmente, *T. gondii* es considerado un patógeno zoonótico de distribución mundial capaz de infectar a la mayoría de los animales homeotermos, incluyendo aves y mamíferos. El ciclo biológico y los modos de transmisión se resumen en la figura 1. Se estima que hasta un tercio de la población humana está infectada crónicamente por este parásito. Dentro de la compleja epidemiología de la infección, la familia Felidae es el elemento clave que agrupa a los hospedadores definitivos de *T. gondii*, con el gato doméstico como principal exponente. Tras la ingestión de tejidos contaminados con el parásito, los félidos eliminan millones de ooquistes (forma de resistencia) contaminando el ambiente, incluidas las aguas superficiales. Los ooquistes son la principal fuente de infección para los hospedadores intermediarios (herbívoros y otras especies de mamíferos y aves susceptibles) que desarrollarán quistes tisulares. El carnivorismo es otra fuente importante de infección para la continuación del ciclo entre los hospedadores intermediarios. La transmisión vertical transplacentaria, aunque menos frecuente, es muy relevante por sus consecuencias clínicas. Finalmente, otras modalidades de transmisión menos frecuentes pero posibles son mediante la transfusión de sangre o el trasplante de órganos o la vía lactogénica por consumo de leche de cabra no pasteurizada (Dubey, 2021).

El parásito

Toxoplasma gondii es un parásito apicomplejo, junto con otros protistas de interés en medicina humana y veterinaria como *Babesia*, *Besnoitia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Plasmodium*, *Sarcocystis* y *Theileria* (Dubey, 2021). El género *Toxoplasma* comprende una sola especie, *T. gondii*, y hasta hace poco tiempo, se consideraba que el parásito tenía una estructura clonal con poca variabilidad genética y tres arquetipos clonales dominantes (Howe y Sibley 1995). Sin embargo, en el presente, se conoce que este protista presenta una variabilidad genética inusualmente alta, comprendiendo más de 200 genotipos (<https://toxodb.org/>) que pueden diferir en su virulencia, hábitat, ubicación geográfica y especie hospedadora. No cabe duda de que las actividades humanas han influido en gran medida en la distribución actual (Shwab *et al.*, 2018).

Variabilidad genética. El trabajo de Lehmann y colaboradores (Lehmann *et al.*, 2006) fue pionero al demostrar la existencia de una gran variabilidad genética en las diferentes poblaciones del parásito.

Para ello, estudiaron varios marcadores polimórficos en 275 aislados obtenidos del mismo hospedador (*Gallus domesticus*) en diversos países del mundo y con muestras procesadas en el mismo laboratorio (Dubey *et al.* 2002).

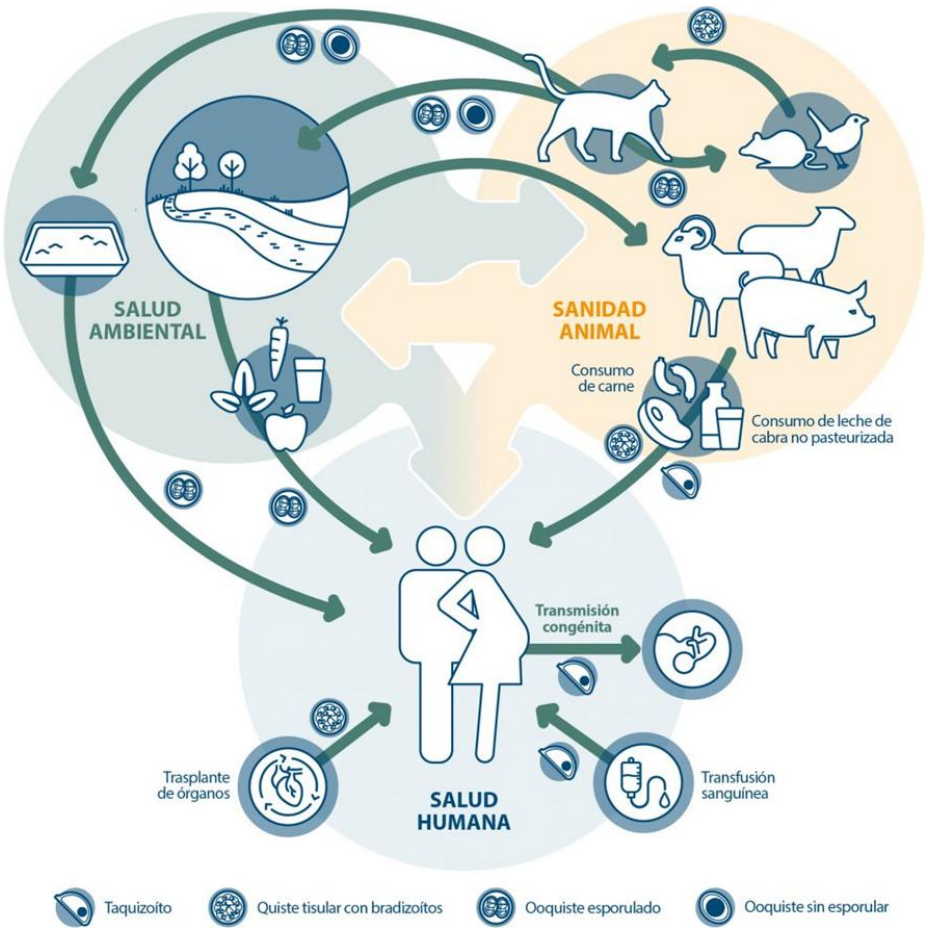


FIGURA 1. Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*-modos de transmisión de la infección y su relación con los compartimentos de “Una Salud” (Parasit’xpert-plataforma de divulgación de las enfermedades parasitarias).

Posteriormente, con la ayuda de los avances en las técnicas de tipificación molecular, Su y colaboradores realizan un estudio basado en el análisis filogenético de más de 950 aislamientos. En el mismo identifican 15 haplogrupos bien definidos (Su *et al.*, 2012) que, posteriormente, en un análisis de secuenciación del genoma completo, se ampliaron a 16 y se clasificaron en 6 clados principales (clados A-F)

(Lorenzi *et al.*, 2016). Actualmente, se asume que hay tres tipos clonales o arquetipos que dominan en Europa y América del Norte (que se corresponden a los haplogrupos (HG) 1, 2 y 3 al que se ha unido un cuarto linaje clonal (HG12) confinado en gran medida a América del Norte, donde es más común en la fauna silvestre. Por el contrario, en América del Sur se observa una mayor diversidad genética, con unos pocos complejos clonales importantes y abundantes aislamientos menos relacionados (Khan *et al.*, 2007; Pena *et al.*, 2008; Khan *et al.*, 2011). Recientemente, se ha propuesto que las poblaciones africanas y asiáticas de *T. gondii* podrían ser una mezcla entre ambas situaciones anteriores, con abundantes aislamientos pertenecientes a los linajes clonales tipo I, II y III, coexistiendo con un número considerable de otros genotipos recombinantes o atípicos, pero exhibiendo un carácter menos divergente que en América del Sur (Galal *et al.*, 2018). La reciente secuenciación genómica de aislados en Japón y China ha permitido comprobar la existencia de estos vínculos entre las cepas circulantes en el Lejano Oriente y en América (Ihara *et al.*, 2024). Para concluir este apartado, nos parece relevante mencionar un último estudio, apasionante por sus conclusiones que, tras analizar los genomas de 156 aislados, concluye que la evolución de las poblaciones de *T. gondii* está íntimamente ligada a los principales eventos que han marcado la historia reciente de los gatos domésticos. Para ello, demuestran que un haplotipo único, cuya longitud representa solo el 0,16% del genoma completo del parásito, es común a todos los linajes intercontinentales y a las poblaciones híbridas derivadas de estos linajes. Este haplotipo ha acompañado a los gatos monteses (*Felis silvestris*) durante su emergencia de la naturaleza a los asentamientos domésticos, su dispersión en el Viejo Mundo y su expansión en los últimos cinco siglos a las Américas (Galal *et al.*, 2022).

Variabilidad fenotípica. La caracterización de los rasgos fenotípicos asociados a la virulencia es otro apartado apasionante que, por su complejidad, no ha sido objeto de la misma armonización que la variabilidad genética. En la misma pueden influir muchos factores, incluidos los ambientales, la especie hospedadora, el individuo y el estadio del parásito (Mukhopadhyay *et al.*, 2020). En cuanto a la diferente susceptibilidad de la especie hospedadora, se ha comprobado que la inoculación del mismo aislado, con las mismas condiciones puede tener resultados clínicos completamente diferentes (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2019). En un estudio realizado en nuestro grupo de investigación en colaboración con el Instituto de Ganadería de Montaña del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IGM-CSIC), se comparó el

comportamiento de la infección en el ratón y en la oveja tras realizar una inoculación experimental con los mismos aislados del tipo II de *T. gondii* (TgME49 y TgShSp1). La infección congénita después del desafío a mitad de la gestación con TgShSp1, medida como mortalidad de la descendencia y transmisión vertical, fue diferente según la especie hospedadora. Por ejemplo, cuando se administró la dosis más alta (500 ooquistes de TgShSp1), en los ratones, se observó mortalidad en el 50% de las crías mientras que, en las ovejas infectadas con la misma dosis de ooquistes, la mortalidad ocurrió en todos los fetos. Esta mayor mortalidad se observó también con dosis inferiores. También se encontraron diferencias en el porcentaje de transmisión vertical (menor en ratones). Estos resultados permitieron concluir que la virulencia de *T. gondii* en el ratón, modelo utilizado habitualmente en los estudios con este parásito, no es un buen indicador para predecir el resultado de la infección en la oveja.

La importancia de la especie hospedadora sobre el resultado de la infección ya fue avanzada por Dubey y colaboradores al realizar la caracterización fenotípica de los aislados obtenidos de aves de corral que se han mencionado con anterioridad (Dubey *et al.*, 2002) y observar que algunos aislados obtenidos de aves asintomáticas en Brasil mostraban una alta virulencia en un modelo murino en el laboratorio (Dubey, 2008):

“Este punto es de interés porque, en mi opinión, no existe ninguna cepa no patógena de T. gondii y la virulencia en ratones puede no tener relevancia clínica con respecto a la enfermedad en humanos y en los animales de producción”.

El impacto de la infección por T. gondii en la medicina humana

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada con *T. gondii* (Bigna *et al.*, 2020; Rostami *et al.*, 2020). La infección cursa habitualmente de forma asintomática y los individuos, una vez se infectan, permanecen como portadores de por vida. La primoinfección en mujeres gestantes suele provocar la transmisión congénita y el consiguiente daño grave al feto (Jones *et al.*, 2001). En individuos inmunodeprimidos, se observan con frecuencia signos clínicos neurológicos y pulmonares graves como consecuencia de la reactivación de una infección crónica o tras la primoinfección (Robert-Gangneux *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017). Por último, la toxoplasmosis ocular es un problema

clínico cada vez más reconocido en algunas partes del mundo tras la infección postnatal, relacionándose con la infección por cepas circulantes sobre todo en la América Central y del Sur (Maenz *et al.*, 2014; Shobab *et al.*, 2013).

En Europa, la incidencia de la toxoplasmosis congénita se ha establecido en 5,8 casos por cada 100.000 nacidos vivos, situándose entre las principales causas que influyen en los años de vida ajustados por discapacidad (Cassini *et al.*, 2018). En una revisión sistemática y metaanálisis de las publicaciones sobre seroprevalencia de la infección en la población europea entre 2000 y 2020 (Calero-Bernal *et al.*, 2023), la seroprevalencia media se situó en el 32%, con una gran variabilidad entre países (n = 30) (Figura 2). Se identificaron prevalencias diferentes según el área geográfica, la subpoblación objetivo y el método de diagnóstico serológico utilizado. Entre los principales factores de riesgo identificados, el contacto con el suelo, el consumo de carne de vacuno poco cocinada y la ingesta de verduras sin lavar fueron los que mostraron una mayor significación. En otro estudio, se han publicado los resultados de la primera revisión sistemática y metaanálisis de la prevalencia en España entre 1993 y 2023. Los porcentajes encontrados han sido muy similares a los señalados para el resto del continente (32%) y la seroprevalencia en mujeres embarazadas fue del 24% (Miguel-Vicedo *et al.*, 2024).

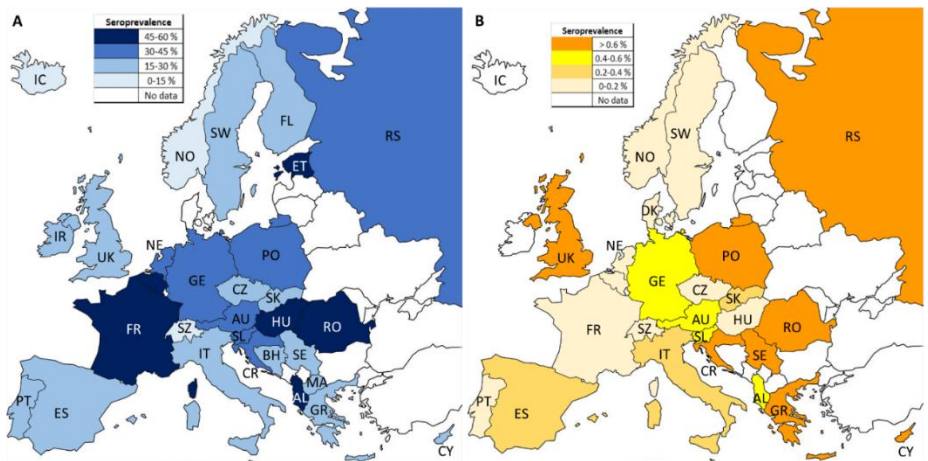


FIGURA 2. Seroprevalencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en la población humana en Europa entre 2000 y 2020. (A) IgG. (B) IgM. (Calero-Bernal *et al.*, 2023).

Recientemente, el Instituto de Salud Carlos III, ha publicado la opinión de diversos expertos sobre la situación actual de la toxoplasmo-

sis congénita humana en España (De Fuentes Corripio, 2022). En él se señala que, a pesar de ser una enfermedad de declaración obligatoria desde 2015, prácticamente no se reportan casos a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. También se puntualiza que el cribado en la gestante se realiza de forma heterogénea en el territorio, dependiendo de la comunidad autónoma y de las guías clínicas seguidas en cada centro (Carreras-Abad, 2022). Finalmente, el documento enfatiza que en España existe un problema de infradiagnóstico y de infranotificación que contribuyen al desconocimiento de la situación actual de la toxoplasmosis congénita (Carreras-Abad, 2022).

El impacto de la infección por *T. gondii* en la sanidad animal

En los animales domésticos de granja, la infección por *T. gondii* es frecuente en la oveja, la cabra, el cerdo y la gallina; sin embargo, el ganado vacuno y los équidos son menos susceptibles a la infección. Se ha estimado que una proporción importante de personas adquieren la infección por el consumo de carne u otros productos animales que contienen al parásito, suponiendo un riesgo para la seguridad alimentaria. La infección por *T. gondii* también es responsable de pérdidas económicas directas considerables en algunas regiones y sistemas agrícolas particulares, como en las áreas donde el sector de los pequeños rumiantes es relevante. A continuación, se comenta brevemente la situación de la infección en el ovino y caprino y en el porcino en Europa como especies más representativas, en cuanto a su susceptibilidad, dentro de los animales de producción. Para una revisión más detallada recomendamos el artículo de Stelzer y colaboradores (Stelzer *et al.*, 2019).

Las ovejas y las cabras son muy susceptibles a la infección por *T. gondii* y este parásito se considera una de las principales causas de pérdidas reproductivas en pequeños rumiantes en todo el mundo. Si bien la mayoría de las descripciones e investigaciones se han llevado a cabo en ovejas (Dubey *et al.*, 2020a), la toxoplasmosis tiene una importancia similar o incluso mayor como enfermedad causante de aborto en la cabra (Dubey *et al.*, 2020b). En los países mediterráneos de Europa, se han observado altos valores de prevalencia tanto en ovejas como en cabras. A modo de ejemplo, en el sur de España, el 49% de las ovejas y el 25% de las cabras son seropositivas (García-Bocanegra *et al.*, 2013). En el noroeste de España, los valores de seroprevalencia individuales (48%) y de rebaño (74%) en cabras son altos (Díaz *et al.*, 2016).

La información publicada sobre el impacto económico de la infección por *T. gondii* en la producción ovina es limitada. Los estudios

más recientes en el Reino Unido y en Uruguay sugieren un coste anual de entre 5 y 15 millones de dólares estadounidenses por país (Stelzer *et al.*, 2019). En España, se han estimado pérdidas económicas de 172 €/aborto en los rebaños lecheros y 64 €/aborto en los de carne. El tamaño del rebaño, el sistema de producción, la tasa de abortos y las medidas de control son los factores clave que influyen en la estimación final de las pérdidas económicas (Gutiérrez Expósito *et al.*, 2021).

En el cerdo, los estudios seroepidemiológicos muestran una distribución mundial de la infección, con prevalencias que varían según la edad, la geografía y el sistema de manejo. En general, se observa una baja prevalencia (<1%) en cerdos criados en confinamiento con condiciones de manejo controladas e impidiendo el acceso de roedores y gatos, mientras que los valores de prevalencia más altos (hasta el 60%) se pueden encontrar en granjas con cerdos en libertad y cerdos de traspatio (De Berardinis *et al.*, 2017).

Entre los animales domésticos de compañía, la especie más relevante es el gato, por su papel como hospedador definitivo en el ciclo biológico. La presencia de gatos infectados (domésticos y salvajes) y félidos salvajes, implica una posible contaminación ambiental con oocistos excretados con las heces de animales infectados. A pesar de la alta prevalencia mundial, los gatos domésticos infectados suelen ser asintomáticos y no presentan una enfermedad clínica reconocible. Sin embargo, los signos clínicos pueden incluir fiebre, inflamación ocular, anorexia, letargo, neumonía, malestar abdominal y trastornos del sistema nervioso central. La infección clínica es más grave en los gatitos, y los gatos domésticos asilvestrados tienen un mayor riesgo de infección que los gatos de interior (Dubey *et al.*, 2020a; Elmore *et al.*, 2010).

En la fauna silvestre, la infección por *T. gondii* puede ser una amenaza seria para aquellas especies que no han coevolucionado con el parásito como los monos del Nuevo Mundo y los marsupiales australianos donde es particularmente relevante en los programas de conservación de las especies amenazadas (Mosquera *et al.*, 2023). En España, se ha reportado una seroprevalencia de la infección en mamíferos carnívoros, aves, ungulados y especies de lagomorfos del 69 %, 36 %, 18 % y 16 %, respectivamente (González-Barrio *et al.*, 2024). Estos mismos autores indican que la distribución espacial de la infección no es homogénea, con tasas significativamente más altas de anticuerpos en las poblaciones del norte de España (34-36 %) en comparación con las notificadas en el interior peninsular (17-18 %) (González-Barrio *et al.*, 2024).

La presencia de T. gondii en diversos ecosistemas y su impacto en la biodiversidad

Toxoplasma gondii está presente en todos los hábitats y regiones desde las regiones polares a los trópicos y en los ambientes terrestres y acuáticos afectando a todas las especies homeotermas (Sibley, 2003). Un estudio de revisión señala que las especies terrestres tienen una prevalencia menor de la infección que las especies acuáticas, y los taxones acuáticos de agua dulce una prevalencia mayor en comparación con las especies acuáticas marinas. Los nichos dietéticos también influyen: los carnívoros tienen un mayor riesgo en comparación con otros grupos de alimentación trófica con una exposición reducida a quistes tisulares en su dieta. En general, los animales de producción tienen prevalencias más altas cuando se comparan con las especies similares en libertad. Este enfoque macroecológico permite establecer la importancia relativa de los modos de transmisión de un patógeno generalista como *T. gondii*, mostrando un mayor riesgo de infección para las especies acuáticas y carnívoras y destacando la importancia de prevenir la contaminación de los entornos acuáticos por los ooquistes. El estudio concluye que *T. gondii* es un parásito antropogénico cuya diseminación se ve potenciada por la degradación del ecosistema y la expansión de los gatos domésticos en todo el planeta (Wilson *et al.*, 2024). Otro estudio representativo ha sido el realizado por Shapiro y colaboradores (Shapiro *et al.*, 2014) demostrando el papel crítico de los micropolímeros en la transmisión del parásito en las redes tróficas por medio de agregados de partículas y biopelículas que aumentan la retención del parásito en los caracoles que pastan en algas marinas, facilitando de esa manera la infección de las especies de mamíferos marinos como las nutrias.

UNA MIRADA A LA INFECCIÓN POR *T. GONDII* DESDE LA SANIDAD ANIMAL

En el apartado final de esta sesión se presentan ejemplos de algunas de las investigaciones que estamos realizando en el grupo SALUVET de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid en colaboración con otros grupos de investigación. Nuestra pretensión al incluirlos es ilustrar algunos de los ámbitos en los que las Ciencias Veterinarias pueden contribuir al avance científico del conocimiento sobre esta zoonosis.

La caracterización genética y fenotípica de las poblaciones de T. gondii en Europa y en España y sus implicaciones en la virulencia

Como se ha comentado anteriormente, las cepas tipo II de *T. gondii* y, en menor medida, las cepas tipo III, son las poblaciones circu-

lantes del parásito dominantes en Europa, tanto en entornos domésticos como silvestres (Khan *et al.*, 2007; Lorenzi *et al.*, 2016). Con el fin de establecer un punto de partida, nos propusimos el objetivo de analizar la información disponible en la bibliografía científica sobre la variabilidad genética de *T. gondii* en el continente europeo, clasificando a los aislados según su origen en alguno de los cuatro “compartimentos” del “Una Salud”: humanos, animales domésticos, animales silvestres y el ambiente (Figura 3). Los resultados confirman el predominio de los aislados de tipo II, pero sugieren la existencia de una proporción no desdeñable de cepas divergentes, más abundantes en el compartimento silvestre. Si solo se tienen en cuenta los estudios en los que se logró el aislamiento del parásito (principalmente en ratón o en cultivos celulares) y donde se obtuvo información de un número suficiente de marcadores, los genotipos descritos son también del tipo II. En segundo lugar, se encuentran los aislados tipo III, detectados, principalmente, en el compartimento animal (Fernández-Escobar *et al.*, 2022).

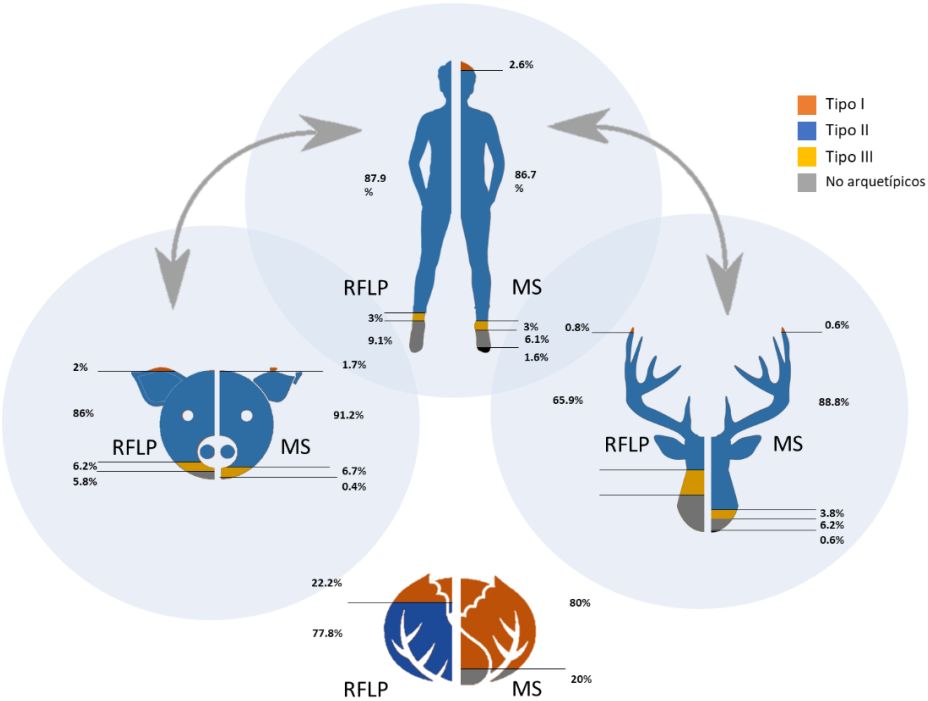


FIGURA 3. Diversidad poblacional de *Toxoplasma gondii* en Europa en los compartimentos de “Una Salud” (Fernández-Escobar *et al.*, 2022).

La siguiente pregunta que nos planteamos fue: ¿Ayudaría la secuenciación del genoma completo de aislados de tipo II de *T. gondii*

Europeos a explicar las diferencias fenotípicas en la virulencia entre aislados pertenecientes al mismo tipo clonal?. Esta información podría ayudar a comprender mejor la diversidad genética real dentro de este grupo de cepas europeas dominantes tipo II, explorando el posible intercambio de bloques de secuencias entre linajes clonales y ayudando a vincular las diferencias genéticas no cubiertas por los métodos de tipificación tradicionales con las diferencias fenotípicas (Fernández-Escobar *et al.*, 2020a,b; Fernández-Escobar *et al.*, 2021). Este estudio ha formado parte de un proyecto europeo denominado “Toxosources” (<https://onehealth.eu/projects/foodborne-zoonoses/jrp-toxosources>) y, en el mismo y en colaboración con diversos grupos de investigación del continente y especialmente con el Friedrich Loeffler Institute de Alemania, se abordó la secuenciación completa del genoma de 75 aislados tipo II de *T. gondii* europeos. Aunque los resultados se están analizando todavía, se puede avanzar la existencia de una diversidad genética clara entre las cepas tipo II que permite distinguir tres poblaciones y una fuerte correlación entre la estructura poblacional y el origen geográfico de los aislados (Angulo-Lara *et al.*, en preparación). De interés en nuestro contexto ibérico y mediterráneo es la población 2 que comprende 24 cepas, la mayoría de España (58%), Francia (17%) y Portugal (13%). El estudio de la variación de los polimorfismos en genes relevantes desde el punto de vista de la virulencia junto con el número de copias en que se encuentran dichos genes podría ser clave para avanzar en el establecimiento de una relación genotipo-fenotipo.

La caracterización fenotípica de las cepas tipo II y III es otro de los objetivos de nuestras investigaciones. Para ello se están utilizando aislados recientemente obtenidos de oveja y cerdo y modelos *in vitro* e *in vivo* armonizados. Aunque una mayoría de aislados tipo II se han clasificado como “no virulentos” en el modelo murino (< 30% de mortalidad acumulada), algunos mostraron mayores grados de virulencia. En los aislados tipo III que históricamente se consideraban avirulentos ha sido donde se observó en estos estudios iniciales una mayor variabilidad en su virulencia (Fernández-Escobar *et al.*, 2020a,b; Fernández-Escobar *et al.*, 2021).

Actualmente, esta mayor variabilidad en los aislados tipo III se está investigando en un panel de 32 aislados obtenidos en 3 continentes (Salas-Fajardo *et al.*, 2024). El 25% ha mostrado una alta virulencia, el 31% ha sido de virulencia intermedia y el 44% ha mostrado baja virulencia. En contraste con el paradigma de virulencia clásico, estos resul-

tados confirman que los aislados de tipo III exhiben una amplia gama de perfiles de virulencia en el ratón, poniendo en evidencia las limitaciones del valor predictivo de la genotipificación para la virulencia (Shwab *et al.*, 2016).

En un futuro próximo, el estudio de las asociaciones genotipo-fenotipo utilizando técnicas de secuenciación de alto rendimiento y un conjunto más amplio de rasgos fenotípicos puede ser de gran ayuda en el conocimiento de la virulencia de las poblaciones de *T. gondii* mayoritarias en Europa y de su variabilidad.

El aborto temprano en la toxoplasmosis congénita de la oveja: un nuevo mecanismo patogénico

En la oveja, la primoinfección frecuentemente se acompaña de la transmisión transplacentaria y del fallo reproductivo (abortos o nacimiento de corderos débiles) (Dubey *et al.*, 2020).

En los últimos años, la colaboración de nuestro grupo de investigación con el IGM-CSIC y la Universidad de León se ha centrado en una forma clínica de presentación del aborto que hemos denominado “aborto temprano”. En el momento de comenzar nuestras investigaciones, existían unos cuantos estudios experimentales que habían señalado la existencia de pérdidas de gestación entre los 7 y los 14 días después de una inoculación oral de ooquistes en ovejas gestantes (Benavides *et al.*, 2017; Stelzer *et al.*, 2019). Inicialmente, se propuso que la pirexia era la responsable del aborto, aunque el mecanismo subyacente no fue dilucidado. En nuestros primeros estudios, observamos que en las placentas de ovejas que experimentaron el aborto temprano existían lesiones de infarto y trombosis en las vellosidades carunculadas de los placentomas y en los fetos lesiones isquémicas (leucomalacia periventricular) en el cerebro. En este momento, el parásito no estaba presente en la placenta. Los hallazgos sugerían que las lesiones vasculares encontradas en la placenta, y el consecuente daño hipóxico al feto, podrían estar asociados a la ocurrencia del aborto temprano (Castaño *et al.*, 2014).

Esta información ha permitido establecer la existencia de dos formas de presentación del aborto por toxoplasmosis en esta especie doméstica: el aborto clásico o tardío y el aborto temprano, que se diferencian en su momento de presentación, la presencia/ausencia del parásito y las lesiones histopatológicas observadas (Tabla 1) (Benavides *et al.*, 2017, Velasco-Jiménez *et al.*, 2024).

	Aborto clásico	Aborto temprano
Momento de presentación	Alrededor de los 30 días postinfección	Entre los 8 y 12 días postinfección
Histopatología	Inflamación y necrosis en placenta y encéfalo fetal	Trombosis en placenta y lesiones de leucomalacia en encéfalo fetal
Detección del parásito (PCR)	Presencia del parásito en placenta y encéfalo fetal	Ausencia del parásito en placenta y encéfalo fetal
Detección de IgG en el momento del aborto (ELISA)	Presencia de IgG específicas frente a <i>T. gondii</i>	Ausencia de IgG específicas frente a <i>T. gondii</i>

TABLA 1. Formas clínicas de presentación del aborto por toxoplasmosis en la oveja (Benavides *et al.*, 2017, Velasco-Jiménez *et al.*, 2024).

En relación con lo anterior, nos hemos planteado investigar los mecanismos que desencadenan esta pérdida fetal. La hipótesis subyacente es que el parásito, durante la infección temprana podría desencadenar una respuesta proinflamatoria sistémica y desregulada en la madre, lo que conllevaría la producción de diferentes mediadores de la inflamación, como las citoquinas proinflamatorias, que al alcanzar la interfase materno-fetal podrían causar cambios hemodinámicos en la placenta, que podrían alterar el metabolismo neuronal o glial y provocar daño axonal. Por supuesto, la hipoxia fetal contribuiría al desenlace (Benavides *et al.*, 2017).

Recientemente, se ha investigado esta hipótesis realizando un estudio de la infección temprana en ovejas gestantes. El 80% de las ovejas experimentaron un aborto temprano en el día 8 postinfección. En el intestino no se detectaron importantes cambios macroscópicos ni histopatológicos y la detección del parásito fue escasa. Sin embargo, en el parásito estaba presente en el 100% de los linfonodos mesentéricos de la zona medial y distal en el día 6 postinfección. Las lesiones macroscópicas (linfadenomegalia y hemorragias) y microscópicas (zonas cortical y medular reactivas) fueron también muy evidentes. En cuanto a la placenta, no se detectó al parásito durante la primera semana postinfección, siendo las lesiones trombóticas escasas en el día 6 postinfección (2 de 5 animales) y muy evidentes en el día 8 postinfección cuando tuvo lugar el aborto temprano. En el estudio de la respuesta inmunitaria periférica, se observa un incremento en los niveles de cito-

quinas y quimioquinas proinflamatorias y protrombóticas como CXCL9, CXCL10 e IFN- γ . El estudio de la expresión génica en estos compartimentos orgánicos puede aportar información fundamental para esclarecer este nuevo mecanismo de la toxoplasmosis congénita animal y, en un futuro, estudiar su traslación a la enfermedad en los seres humanos (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2024a; Velasco-Jiménez *et al.*, 2024).

Modelos traslacionales de enfermedad y desarrollo de herramientas para el control de la toxoplasmosis

En los últimos años, ha habido un debate apasionado en la comunidad científica sobre la necesidad de seleccionar modelos representativos de enfermedad y la traslación de los modelos animales de enfermedad a los seres humanos. En los inicios de esta discusión, se encuentran las investigaciones que señalan la diferencia existente en diversos aspectos como el desarrollo ontogénico y la respuesta frente a la enfermedad entre los modelos murinos de laboratorio y los modelos en las especies domésticas de destino y su posible traslación al ser humano (Rossant, 2011; Seok *et al.*, 2013; Danev *et al.*, 2024).

En lo que respecta a la toxoplasmosis, existen importantes lagunas todavía en el conocimiento sobre las interacciones hospedador-parásito. Añadido a esto, las agencias regulatorias requieren información sobre la seguridad y eficacia de posibles candidatos farmacológicos o vacunales que se puedan comercializar en un futuro que debe obtenerse mediante dos tipos de ensayos en la especie de destino: i) pruebas de laboratorio que deben realizarse en condiciones controladas comenzando, siempre que sea posible, con animales seronegativos mediante el desafío de los animales objetivo en las condiciones de uso recomendadas (por ejemplo, cantidad de organismos de desafío, vía de administración, etc.); y ii) ensayos de campo necesarios para confirmar los resultados de estudios de laboratorio o para demostrar la eficacia cuando no son factibles estudios significativos de vacunación-desafío. En este contexto, los modelos animales de especies veterinarias pueden ser una pieza fundamental para el avance científico (Ortega-Mora, 2024). Por ello, en este último apartado queremos hacer referencia a la importancia que pueden tener los modelos traslacionales de enfermedad presentando algunos ejemplos en la toxoplasmosis crónica y en la congénita.

Uno de estos modelos que hemos armonizado en nuestro grupo, es el modelo porcino de infección crónica por *T. gondii*. En este trabajo, investigamos el comportamiento de dos aislados de *T. gondii*, tipo II y

III, representativos de los genotipos que circulan en Europa. Para ello, se investigó la respuesta inmunitaria y la dinámica de la infección en lechones (Largo-de la Torre *et al.*, 2022). Los lechones infectados con cepas tipo III tuvieron temperaturas más altas y una duración más prolongada. Durante la infección crónica, la frecuencia de detección del parásito y las cargas parasitarias en los tejidos fue mayor en los animales infectados con el aislado tipo III comparados con los infectados con los del tipo II. Este modelo ha resultado de utilidad para evaluar la virulencia de distintos linajes de *T. gondii* pero también puede servir de modelo traslacional de la infección crónica al ser humano.

Los modelos de toxoplasmosis congénita en la oveja también son un excelente modelo de estudio con posibilidades traslacionales evidentes (Banstola y Reynolds, 2022; Murray y Mitchell, 2022). Desde hace una década, venimos colaborando con diversos grupos de investigación liderados por el Prof. van Voorish de la Universidad de Washington en Seattle (EE.UU.) estudiando la eficacia de un nuevo grupo de fármacos denominados genéricamente “bumped quinase inhibitors” que son inhibidores de la proteína quinasa dependiente de calcio 1 (CDPK1), una proteína presente en los apicomplejos y ausente en vertebrados superiores y con una función clave en el ciclo lítico del parásito. En concreto uno de los candidatos evaluados, el BKI-1748, ha demostrado una excelente seguridad para su posible uso en humanos y una buena eficacia frente a la infección por *T. gondii* tanto *in vitro* como en modelos murinos. Recientemente, hemos probado su seguridad y su eficacia en el modelo de toxoplasmosis congénita en oveja. A la dosis administrada no se encontró toxicidad sistémica o relacionada con la gestación. En ovejas desafiadas a los 90 días de gestación con un aislado tipo II de *T. gondii* se observó una protección completa frente al fallo reproductivo y la infección congénita. En conclusión, el tratamiento con BKI-1748 en ovejas gestantes ha mostrado una seguridad y eficacia completas frente a la toxoplasmosis congénita (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2024b).

CONCLUSIONES

Las enfermedades de transmisión alimentaria forman parte del cuerpo de doctrina del conocimiento veterinario. No en vano el lema de la profesión veterinaria “*Hygia pecoris, salus populi*” pone en valor la importancia de las enfermedades compartidas. A la vista de lo expuesto en las páginas previas, parece claro asumir que la infección por *T. gon-*

dii tiene claros elementos de conexión entre la sanidad animal, la seguridad alimentaria y la salud humana, con un componente ambiental y en relación con la biodiversidad cada vez más evidente. Dada la constante evolución del conocimiento sobre esta fascinante enfermedad, la comunidad científica y, en concreto, la profesión veterinaria y los investigadores en este campo, se enfrentan a nuevos desafíos que podrían requerir el desarrollo de programas de vigilancia continúa centrados en reservorios y fuentes de infección, herramientas de diagnóstico, prevención y control. La investigación veterinaria tiene un papel clave en aspectos tan relevantes como la virulencia del parásito y la importancia de la especie hospedadora, el estudio de la interacción parásito-hospedador, el desarrollo y armonización de modelos animales que permitan una posterior translación del conocimiento al ser humano y el desarrollo de nuevos fármacos y vacunas más seguros y eficaces.

Para terminar mi conferencia, me gustaría citar las palabras del Dr. David Ferguson, profesor emérito en la Universidad de Oxford y pionero y gran experto en las investigaciones en este campo (Ferguson, 2009):

“Después de 40 años, siento que cuanto más aprendemos sobre Toxoplasma, más me doy cuenta de lo mucho que no entendemos. Hemos estado jugando una partida de ajedrez con el parásito durante los últimos 100 años y logrado muchos avances. Sin embargo, incluso con todos nuestros nuevos conocimientos, estamos muy lejos de alcanzar el jaque mate... no tengo dudas de que Toxoplasma será un oponente digno durante los próximos 100 años.”.

AGRADECIMIENTOS

A la Real Academia de Ciencias Veterinarias por la oportunidad de presentar este trabajo. A todos los miembros pasados y presentes del grupo de investigación SALUVET de la UCM y de la ETCU-UCM SALUVET-Innova, en especial, a la Prof. Gema Álvarez y al Prof. Rafael Calero por sus aportaciones y comentarios a este texto y a los doctorandos que han desarrollado su tesis en esta apasionante línea de investigación. A la Prof. Juana Pereira por su inestimable ayuda y colaboración en los comienzos de los estudios sobre la toxoplasmosis. Al Dr. Julio Benavides del Instituto de Ganadería de Montaña del CSIC y al Prof. Valentín Pérez de la Universidad de León (“in memoriam”) por su

inestimable contribución. Al Prof. Andrew Hemphill de la Universidad de Berna, al Prof. Wes van Voorish de la Universidad de Washington y al Dr. Gereon Schares del Friedrich Loëffler Institute en Alemania por su colaboración en los estudios sobre *T. gondii* y la toxoplasmosis. A los organismos financiadores: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España, Programa Horizon 2020 de la Unión Europea, Institutos Nacionales de Salud y Departamento de Agricultura de los EE.UU.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ajioka JW, Morrisette NS. A century of *Toxoplasma* research. *Int J Parasitol.* 2009 Jul 1;39(8):859-60.
- [2] Banstola A, Reynolds JNJ. The sheep as a large animal model for the investigation and treatment of human disorders. *Biology (Basel).* 2022 Aug 23;11(9):1251.
- [3] Benavides J, Fernández M, Castaño P, Ferreras MC, Ortega-Mora L, Pérez V. Ovine toxoplasmosis: A new look at its pathogenesis. *J Comp Pathol.* 2017 Jul;157(1):34-38.
- [4] Beverley JKA, Watson WA. Ovine abortion and toxoplasmosis in Yorkshire. *Vet Rec,* 1961 73:6–11.
- [5] Bigna JJ, Tochie JN, Tounouga DN, Bekolo AO, Ymele NS, Youda EL, Sime PS, Nansseu JR. Global, regional, and country seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic review, modelling and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Jul 21;10(1):12102.
- [6] Bracha S, Johnson HJ, Pranckevicius NA, Catto F, Economides AE, Litvinov S, Hassi K, Rigoli MT, Cheroni C, Bonfanti M, Valenti A, Stucchi S, Attreya S, Ross PD, Walsh D, Malachi N, Livne H, Eshel R, Krupalnik V, Levin D, Cobb S, Koumoutsakos P, Caporale N, Testa G, Aguzzi A, Koshy AA, Sheiner L, Rechavi O. Engineering *Toxoplasma gondii* secretion systems for intracellular delivery of multiple large therapeutic proteins to neurons. *Nat Microbiol.* 2024 Aug;9(8):2051-2072.
- [7] Calero-Bernal R, Gennari SM, Cano S, Salas-Fajardo MY, Ríos A, Álvarez-García G, Ortega-Mora LM. Anti-*Toxoplasma gondii*

antibodies in European residents: A systematic review and meta-analysis of studies published between 2000 and 2020. *Pathogens*. 2023 Dec 8;12(12):1430.

- [8] Carreras Abad C. Proyecto REIV-TOXO: estudio de toxoplasmosis congénita en España. de Fuentes Corripio, Isabel (coord.). Toxoplasmosis congénita en España, presente y futuro. Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología, 2022
- [9] Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJ, Plass D, McDonald SA, Maringhini G, van Lier A, Haagsma JA, Havelaar AH, Kramarz P, Kretzschmar ME; BCoDE consortium. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill*. 2018 Apr;23(16):17-00454.
- [10] Castaño P, Fuertes M, Ferre I, Fernández M, Ferreras Mdel C, Moreno-Gonzalo J, González-Lanza C, Katzer F, Regidor-Cerrillo J, Ortega-Mora LM, Pérez V, Benavides J. Placental thrombosis in acute phase abortions during experimental *Toxoplasma gondii* infection in sheep. *Vet Res*. 2014 Jan 29;45(1):9.
- [11] Chomel BB. Zoonoses. *Encyclopedia of Microbiology*. 2009; 820-829.
- [12] Conrad PA, Miller MA, Kreuder C, James ER, Mazet J, Dabritz H, Jessup DA, Gulland F, Grigg ME. Transmission of *Toxoplasma*: clues from the study of sea otters as sentinels of *Toxoplasma gondii* flow into the marine environment. *Int J Parasitol*. 2005 Oct;35(11-12):1155-68.
- [13] Danev N, Li G, Duan JE, Van de Walle GR. Comparative transcriptomic analysis of bovine mesenchymal stromal cells reveals tissue-source and species-specific differences. *iScience*. 2024 Jan 12;27(2):108886.
- [14] De Berardinis A, Paludi D, Pennisi L, Vergara A. *Toxoplasma gondii*, a foodborne pathogen in the swine production chain from

a european perspective. *Foodborne Pathog Dis.* 2017 Nov;14 (11):637-648.

- [15] De Fuentes Corripio, Isabel (coord.). Toxoplasmosis congénita en España, presente y futuro. Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología, 2022
- [16] Desmonts G. Couvreur J. Alison F. Baudelot J. Gerbeaux J. Lelong M. Etude epidemiologique sur la toxoplasmose: de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. *Rev. Fr. Etudes Clin. Biol.* 1965 10:952-958
- [17] Díaz P, Cabanelas E, Díaz-Cao JM, Viña M, Béjar JP, Pérez-Creo A, Prieto A, López CM, Panadero R, Fernández G, Díez-Baños P, Morrondo P. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in goats from north-western Spain. *Ann Agric Environ Med.* 2016 Dec 23;23(4):587-590.
- [18] Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*--the first 100 years. *J Eukaryot Microbiol.* 2008 Nov-Dec;55(6):467-75.
- [19] Dubey JP. Toxoplasmosis of animals and humans (3rd ed.). *CRC Press.* 2021.
- [20] Dubey JP, Cerqueira-Cézar CK, Murata FHA, Kwok OCH, Yang YR, Su C. All about toxoplasmosis in cats: the last decade. *Vet Parasitol.* 2020 Jul;283:109145.
- [21] Dubey JP, Graham DH, Blackston CR, Lehmann T, Gennari SM, Ragozo AM, Nishi SM, Shen SK, Kwok OC, Hill DE, Thulliez P. Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from São Paulo, Brazil: unexpected findings. *Int J Parasitol.* 2002 Jan;32(1):99-105.
- [22] Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Su C. Economic and public health importance of *Toxoplasma gondii* infections in sheep: 2009-2020. *Vet Parasitol.* 2020 Oct;286: 109195.
- [23] Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH. Public health and economic importance of *Toxoplasma gondii* infec-

tions in goats: The last decade. *Res Vet Sci*. 2020 Oct;132:292-307.

- [24] Dubey JP, Zarnke R, Thomas NJ, Wong SK, Van Bonn W, Briggs M, Davis JW, Ewing R, Mense M, Kwok OC, Romand S, Thulliez P. *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Sarcocystis neurona*, and *Sarcocystis canis*-like infections in marine mammals. *Vet Parasitol*. 2003 Oct 30;116(4):275-96.
- [25] Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol*. 2010 Apr;26(4):190-6.
- [26] Ferguson DJ. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):133-48.
- [27] Fernández-Escobar M, Calero-Bernal R, Benavides J, Regidor-Cerrillo J, Guerrero-Molina MC, Gutiérrez-Expósito D, Collantes-Fernández E, Ortega-Mora LM (a). Isolation and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* in Spanish sheep flocks. *Parasit Vectors*. 2020 Aug 5;13(1):396.
- [28] Fernández-Escobar M, Calero-Bernal R, Regidor-Cerrillo J, Vallejo R, Benavides J, Collantes-Fernández E, Ortega-Mora LM. Isolation, genotyping, and mouse virulence characterization of *Toxoplasma gondii* from free ranging Iberian pigs. *Front Vet Sci*. 2020 Nov 20;7:604782.
- [29] Fernández-Escobar M, Calero-Bernal R, Regidor-Cerrillo J, Vallejo R, Benavides J, Collantes-Fernández E, Ortega-Mora LM (b). In vivo and in vitro models show unexpected degrees of virulence among *Toxoplasma gondii* type II and III isolates from sheep. *Vet Res*. 2021 Jun 10;52(1):82.
- [30] Fernández-Escobar M, Schares G, Maksimov P, Joeres M, Ortega-Mora LM, Calero-Bernal R. *Toxoplasma gondii* genotyping: A closer look into Europe. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 23;12:842595.
- [31] Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*. 1970 Feb 6;167(3919):893-6.

- [32] García-Bocanegra I, Cabezón O, Hernández E, Martínez-Cruz MS, Martínez-Moreno Á, Martínez-Moreno J. *Toxoplasma gondii* in ruminant species (cattle, sheep, and goats) from southern Spain. *J Parasitol.* 2013 Jun;99(3):438-40.
- [33] Galal L, Ajzenberg D, Hamidović A, Durieux MF, Dardé ML, Mercier A. *Toxoplasma* and Africa: One parasite, two opposite population structures. *Trends Parasitol.* 2018 Feb;34(2):140-154.
- [34] Galal L, Arieu F, Gouilh MA, Dardé ML, Hamidović A, Letourneur F, Prugnolle F, Mercier A. A unique *Toxoplasma gondii* haplotype accompanied the global expansion of cats. *Nat Commun.* 2022 Oct 1;13(1):5778.
- [35] González-Barrio D, Carpio AJ, Preite L, Miguel-Vicedo M, Estévez-Reboredo RM, González-Viadero M, Barba-Sánchez R, Calero-Bernal R, Carmena D, Fuentes I. *Toxoplasma gondii* exposure in wildlife in Spain: Is there any predictable threat for humans and domestic animals?. *Sci Total Environ.* 2024 Jul 20; 935:173290.
- [36] Gutiérrez-Expósito D, Tejerina F, Gutiérrez J, Fernández-Escobar M, Ortega-Mora LM, Mantecón AR, Dagleish MP, Pérez V, Benavides J. Direct economic losses of *Toxoplasma gondii* abortion outbreaks in two Spanish sheep flocks. *Vet Parasitol Reg Stud Reports.* 2021 Dec;26:100623.
- [37] Han BA, Kramer AM, Drake JM. Global patterns of zoonotic disease in mammals. *Trends Parasitol.* 2016 Jul;32(7):565-577.
- [38] Hartley WJ, Marshall SC. Toxoplasmosis as a cause of ovine perinatal mortality. *NZ Vet J*, 1957 5:119–124.
- [39] Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis.* 1995 Dec;172(6):1561-6.
- [40] Ihara F, Kyan H, Takashima Y, Ono F, Hayashi K, Matsuo T, Igarashi M, Nishikawa Y, Hikosaka K, Sakamoto H, Nakamura S, Motooka D, Yamauchi K, Ichikawa-Seki M, Fukumoto S, Sasaki M, Ikadai H, Kusakisako K, Ohari Y, Yoshida A, Sasai M, Grigg ME, Yamamoto M. Far-East Asian *Toxoplasma* isolates share ancestry with North and South/Central American recombinant lineages. *Nat Commun.* 2024 May 22;15(1):4278.

- [41] Innes EA. A brief history and overview of *Toxoplasma gondii*. *Zoonoses Public Health*. 2010 Feb;57(1):1-7.
- [42] Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 May;56(5):296-305.
- [43] Khan A, Dubey JP, Su C, Ajioka JW, Rosenthal BM, Sibley LD. Genetic analyses of atypical *Toxoplasma gondii* strains reveal a fourth clonal lineage in North America. *Int J Parasitol*. 2011 May;41(6):645-55.
- [44] Khan A, Fux B, Su C, Dubey JP, Darde ML, Ajioka JW, Rosenthal BM, Sibley LD. Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Sep 11;104(37):14872-7.
- [45] Khan A, Taylor S, Su C, Mackey AJ, Boyle J, Cole R, Glover D, Tang K, Paulsen IT, Berriman M, Boothroyd JC, Pfefferkorn ER, Dubey JP, Ajioka JW, Roos DS, Wootton JC, Sibley LD. Composite genome map and recombination parameters derived from three archetypal lineages of *Toxoplasma gondii*. *Nucleic Acids Res*. 2005 May 23;33(9):2980-92.
- [46] Kahn LH. The need for One Health degree programs. *Infection Ecology and Epidemiology*. 2011;1:7919.
- [47] Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, Aldrich S, Harrington T, Formenty P, Loh EH, Machalaba CC, Thomas MJ, Heymann DL. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *Lancet*. 2012 Dec 1;380(9857):1936-45.
- [48] Largo-de la Torre A, Diezma-Díaz C, Calero-Bernal R, Atencia-Cibreiro G, Sánchez-Sánchez R, Ferre I, Regidor-Cerrillo J, Ortega-Mora LM. Archetypal type II and III *Toxoplasma gondii* oocysts induce different immune responses and clinical outcomes in experimentally infected piglets. *Front Immunol*. 2022 Oct 20;13:1021556.
- [49] Lehmann T, Marcet PL, Graham DH, Dahl ER, Dubey JP. Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul 25;103(30):11423-8.

- [50] López Ureña NM, Chaudhry U, Calero Bernal R, Cano Alsua S, Messina D, Evangelista F, Betson M, Lalle M, Jokelainen P, Ortega Mora LM, Álvarez García G. Contamination of soil, water, fresh produce, and bivalve mollusks with *Toxoplasma gondii* oocysts: A systematic review. *Microorganisms*. 2022 Feb 27;10(3):517.
- [51] Lorenzi H, Khan A, Behnke MS, Namasivayam S, Swapna LS, Hadjithomas M, Karamycheva S, Pinney D, Brunk BP, Ajioka JW, Ajzenberg D, Boothroyd JC, Boyle JP, Dardé ML, Diaz-Miranda MA, Dubey JP, Fritz HM, Gennari SM, Gregory BD, Kim K, Saeij JP, Su C, White MW, Zhu XQ, Howe DK, Rosenthal BM, Grigg ME, Parkinson J, Liu L, Kissinger JC, Roos DS, Sibley LD. Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic *Toxoplasma gondii* genomes. *Nat Commun*. 2016 Jan 7;7:10147.
- [52] Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*. 1984 Aug 17;252(7):913-7.
- [53] Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Mar;39:77-106.
- [54] Miguel-Vicedo M, Cabello P, Ortega-Navas MC, González-Barrio D, Fuentes I. Prevalence of human toxoplasmosis in Spain throughout the three last decades (1993-2023): A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Glob Health*. 2024 Jun 12.
- [55] Mosquera JD, Valle CA, Nieto-Claudin A, Fessler B, Lewbart GA, Deresienski D, Bouazzi L, Zapata S, Villena I, Pouille ML. Prevalence of *Toxoplasma gondii* in Galapagos birds: Inference of risk factors associated with diet. *PLoS One*. 2023 Jul 5;18(7):e0287403.
- [56] Mukhopadhyay D, Arranz-Solís D, Saeij JPJ. Influence of the host and parasite strain on the immune response during *Toxoplasma* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 15;10:580425.
- [57] Murray SJ, Mitchell NL. The translational benefits of sheep as large animal models of human neurological disorders. *Front Vet Sci*. 2022 Feb 15;9:831838.

- [58] Nicolle C, Manceaux L. Sur une infection 3 corps de Leishman du Gondi. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 1908 147: 736.
- [59] Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du gondi. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 1909, 148: 369.
- [60] Ortega-Mora LM. Ruminant models in tissue cysts-forming apicomplexan parasites: Reflections on the parasite and the host...and a plea for consistency. 7th International Meeting on Apicomplexa in Farm Animals, La Plata, Argentina, 23-25 October 2024.
- [61] Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, Su C. Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. *Int J Parasitol.* 2008 Apr;38(5):561-9.
- [62] Pinto-Ferreira F, Caldart ET, Pasquali AKS, Mitsuka-Breganó R, Freire RL, Navarro IT. Patterns of transmission and sources of infection in outbreaks of human toxoplasmosis. *Emerg Infect Dis.* 2019 Dec;25(12):2177-2182.
- [63] Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, Botterel F, Garcia JMA, Brenier-Pinchart MP, Accoceberry I, Akan H, Abbate I, Boggian K, Bruschi F, Carratalà J, David M, Drgona L, Djurković-Djaković O, Farinas MC, Genco F, Gkrania-Klotsas E, Groll AH, Guy E, Hirzel C, Khanna N, Kurt Ö, Junie LM, Lazzarotto T, Len O, Mueller NJ, Munoz P, Pana ZD, Roilides E, Stajner T, van Delden C, Villena I, Pelloux H, Manuel O. Toxoplasmosis in transplant recipients, Europe, 2010-2014. *Emerg Infect Dis.* 2018 Aug;24(8):1497-1504.
- [64] Robertson LJ. The potential for marine bivalve shellfish to act as transmission vehicles for outbreaks of protozoan infections in humans: a review. *Int J Food Microbiol.* 2007 Dec 15;120(3): 201-16.
- [65] Rossant J. Developmental biology: A mouse is not a cow. *Nature.* 2011 Mar 24;471(7339):457-8.
- [66] Rostami A, Riahi SM, Gamble HR, Fakhri Y, Nourollahpour Shiadeh M, Danesh M, Behniafar H, Paktinat S, Foroutan M, Mokdad AH, Hotez PJ, Gasser RB. Global prevalence of latent toxoplasmosis in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jun;26(6):673-683.

- [67] Sabin AB. Toxoplasmosis, a recently recognized disease of human beings. *Advances Pediat.* 1942 1: 1-60.
- [68] Salas-Fajardo M, Velasco-Jiménez N, Huertas-López A, Hecker YP, Su C, Schares G, Álvarez-García G, Ortega-Mora LM, Calero-Bernal R. Contrary to the accepted paradigm type III *Toxoplasma gondii* strains show remarkable diversity of virulence degrees evaluated in a harmonized mouse model. 7th International Meeting on Apicomplexa in Farm Animals, La Plata, Argentina, 23-25 October 2024.
- [69] Sánchez-Sánchez R, Ferre I, Regidor-Cerrillo J, Gutiérrez-Expósito D, Ferrer LM, Arteche-Villasol N, Moreno-Gonzalo J, Müller J, Aguado-Martínez A, Pérez V, Hemphill A, Ortega-Mora LM, Benavides J. Virulence in mice of a *Toxoplasma gondii* type II isolate does not correlate with the outcome of experimental infection in pregnant sheep. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jan 4;8:436
- [70] Sánchez-Sánchez R, Horcajo P, Velasco-Jiménez N, Arranz-Solís D, Re M, Valdivia G, Alonso-Díez A, Benavides J, Fernández M, Calero-Bernal R, Ortega-Mora LM. Early dynamics of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant sheep. 7th International Meeting on Apicomplexa in Farm Animals, La Plata, Argentina, 23-25 October 2024 (a).
- [71] Sánchez-Sánchez R, Imhof D, Hecker YP, Ferre I, Re M, Moreno-Gonzalo J, Blanco-Murcia J, Mejías-López E, Hulverson MA, Choi R, Arnold SLM, Ojo KK, Barrett LK, Hemphill A, Van Voorhis WC, Ortega-Mora LM An Early Treatment with BKI-1748 exhibits full protection against abortion and congenital infection in sheep experimentally infected with *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis.* 2024(b) Feb 14;229(2):558-566.
- [72] Schwabe CW. History of the scientific relationships of veterinary public health. *Rev Sci Tech.* 1991 Dec;10(4):933-49.
- [73] Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, Richards DR, McDonald-Smith GP, Gao H, Hennessy L, Finnerty CC, López CM, Honari S, Moore EE, Minei JP, Cuschieri J, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Jeschke MG, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Brownstein BH, Miller-Graziano C, Calvano SE, Mason PH,

- Cobb JP, Rahme LG, Lowry SF, Maier RV, Moldawer LL, Herndon DN, Davis RW, Xiao W, Tompkins RG; Inflammation and host response to injury, large scale collaborative research program. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 26;110(9):3507-12.
- [74] Shapiro K, Krusor C, Mazzillo FF, Conrad PA, Largier JL, Mazet JA, Silver MW. Aquatic polymers can drive pathogen transmission in coastal ecosystems. *Proc Biol Sci*. 2014 Nov 22; 281(1795):20141287.
- [75] Shobab L, Pleyer U, Johnsen J, Metzner S, James ER, Torun N, Fay MP, Liesenfeld O, Grigg ME. *Toxoplasma* serotype is associated with development of ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2013 Nov 1;208(9):1520-8.
- [76] Shwab EK, Jiang T, Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, Su C. The ROP18 and ROP5 gene allele types are highly predictive of virulence in mice across globally distributed strains of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 2016 Feb;46(2):141-6.
- [77] Shwab EK, Saraf P, Zhu XQ, Zhou DH, McFerrin BM, Ajzenberg D, Schares G, Hammond-Aryee K, van Helden P, Higgins SA, Gerhold RW, Rosenthal BM, Zhao X, Dubey JP, Su C. Human impact on the diversity and virulence of the ubiquitous zoonotic parasite *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jul 17;115(29):E6956-E6963.
- [78] Sibley DL. Recent origins among ancient parasites. *Vet Parasitol*. 2003 Jul 25;115(2):185-98.
- [79] Splendore A. Un nuovo protozoa parassita deconigli incontrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in molti punti il Kala-azar dell'uoma. Nota preliminare pel. *Rev Soc Sci Sao Paulo*. 1908;3:109-12.
- [80] Stelzer S, Basso W, Benavides Silván J, Ortega-Mora LM, Maksimov P, Gethmann J, Conraths FJ, Schares G. *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis in farm animals: Risk factors and economic impact. *Food Waterborne Parasitol*. 2019 Apr 3;15:e00037.
- [81] Su C, Khan A, Zhou P, Majumdar D, Ajzenberg D, Dardé ML, Zhu XQ, Ajioka JW, Rosenthal BM, Dubey JP, Sibley LD.

Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr 10;109(15):5844-9.

- [82] Velasco-Jiménez N, Sánchez-Sánchez R, Huertas-López A, Arranz-Solís D, Coronado M, Reyes-Palomares A, Re M, Valdivia G, Alonso-Díez A, Benavides J, Fernández M, Calero-Bernal R, Horcajo P, Ortega-Mora LM, Avances en el conocimiento del aborto temprano causado por *Toxoplasma gondii* en ovejas. Resúmenes del XLVII Congreso Nacional y XXIII Internacional de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia (SEOC), 2024, Valencia.
- [83] Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, Zhu XQ, Liu Q. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017 Apr;4(4):e177-e188.
- [84] Wiethoelter AK, Beltrán-Alcrudo D, Kock R, Mor SM. Global trends in infectious diseases at the wildlife-livestock interface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Aug 4;112(31):9662-7.
- [85] Wilson AG, Lapen DR, Provencher JF, Wilson S. The role of species ecology in predicting *Toxoplasma gondii* prevalence in wild and domesticated mammals globally. *PLoS Pathog*. 2024 Jan 10;20(1):e1011908.
- [86] Wolf A, Cowen D, Paige B. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. *Science*. 1939 Mar 10;89(2306):226-7.
- [87] Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1842-7.

**NUEVAS TERAPIAS EN MEDICINA VETERINARIA Y
NOVEDADES SOBRE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS VETERINARIOS
(LEGISLACIÓN Y GUÍAS EUROPEAS)**

DRA. D.^a ROSARIO BULLIDO GÓMEZ-HERAS

Jefa de Área de Medicamentos Veterinarios Biológicos

Departamento de Medicamentos Veterinarios

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

7 de octubre de 2024

INTRODUCCIÓN

En esta publicación se incluye una breve puesta al día sobre quienes participamos en la autorización de medicamentos veterinarios a nivel de la Unión Europea (UE), tipos de procedimientos y principales legislación y guías aplicables principalmente a nuevas terapias veterinarias.

También se indican los principales medicamentos novedosos en medicina veterinaria autorizados en este momento y los que esperamos en breve; explicando con ellos cómo se ha ido adaptando la legislación y guías a la investigación y como se intenta ayudar desde el ámbito regulador a que estas investigaciones prometedoras lleven a la autorización y aumente la disponibilidad de estos medicamentos.

Y el objetivo principal de este resumen es servir de orientación para investigadores, academia y/o laboratorios sobre los pasos que se

pueden (y en muchos casos se deben) seguir antes de presentar un dossier para autorización, especialmente orientando desde los primeros pasos en los proyectos iniciales de investigación para que vayan ajustándose a la legislación y guías aplicables que luego se exigirán en la autorización de estos medicamentos veterinarios.

¿Quiénes PARTICIPAMOS en UE en la autorización de medicamentos veterinarios?

Por un lado: Las agencias de medicamentos nacionales.

En España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Creada en el año 1999, es la Agencia del Estado responsable de asegurar la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios. En esta agencia está el Departamento de Medicamentos Veterinarios, encargado del seguimiento de este tipo de medicamentos, y en sus funciones está la evaluación, autorización y registro de medicamentos de uso veterinario, así como la evaluación y autorización de medicamentos en investigación y ensayos clínicos sobre estos medicamentos y la farmacovigilancia veterinaria.

Las agencias nacionales estamos en una red de agencias HMA (Heads of Medicines Agencies o Jefes de Agencias) donde los estados miembros trabajamos entremezclando nuestra soberanía para disponer de un sistema de autorización de medicamentos efectivo y eficiente

Por otro la Agencia Europea del Medicamento o EMA, es una agencia descentralizada de la Unión Europea (desde 1995), actualmente con sede en AMSTERDAM (antes en Londres).

La EMA es más una agencia ‘virtual’, que interrelaciona a todos los agentes; es decir; coordina los recursos científicos existentes en los Estados Miembros.

La EMA proporciona opiniones científicas, pero no es responsable de emitir decisiones o conceder, suspender o revocar una autorización de comercialización.

Respecto a la autorización de comercialización de un medicamento en uno, varios o todos los Estados miembros de la Unión Europea:

- Para los medicamentos autorizados por **procedimiento centralizado**, la decisión legal la emite la Comisión Europea.

- Para los medicamentos autorizados por **procedimientos nacionales**, la decisión legal la emite la autoridad del estado miembro (en España la AEMPS).

RESUMEN DE LEGISLACIÓN, GUIAS Y TIPOS DE PROCEDIMIENTOS DE AUTORIZACIÓN DE MEDIVAMENTOS VETERINARIOS EN LA UE

Tipos de Procedimientos de Autorización

Pueden ser:

- Puramente nacionales (se autoriza el medicamento en un solo país),
- Autorización en varios países de la UE: Reconocimiento Mutuo y Descentralizado; donde un país actúa como estado miembro de referencia (RMS) y el resto como países interesados (CMS).
- Todos los países de la UE a la vez: centralizado. Un miembro del CVMP (Comité de evaluación de medicamentos veterinarios de EMA) actúa como ponente o rapporteur, otro como co-ponente o co-rapporteur y otros dos más como revisores por pares o peer reviewers.

Obligatoriamente deben ir por este procedimiento centralizado los siguientes medicamentos:

- los desarrollados por biotecnología: i) técnica del ADN recombinante, ii) expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas, iii) métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.
- promotores del rendimiento a fin de fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados;
- nuevos principios activos
- los medicamentos veterinarios biológicos que contengan o consistan en células o tejidos alogénicos obtenidos mediante ingeniería;
- los medicamentos veterinarios para nuevas terapias.

PROCEDIMIENTO	AUTORIDAD COMPETENTE	ÁMBITO AUTORIZACIÓN	CONDICIONES PROCEDIMIENTO
NACIONAL	Agencia nacional X	Estado miembro X	Autorización indefinida Calendarios: 210 días (paradas de reloj) Acelerados: 150d RM 120 d
RECONOCIMIENTO MUTUO	Agencia nacional X (medicamento ya autorizado) CMDv (HMA)	Autorizado en EM Referencia (RMS) X EM Interesados (CMS) Y,Z.	
DESCENTRALIZADO	Agencia nacional X (medicamento sin autorización) CMDv (HMA)	EMR (RMS) X y EMI (CMS) Y,Z... Simultáneamente	
CENTRALIZADO	CVMP (EMA): - Rapp y Co-Rapp - 2 peer review	<u>Toda la UE (Comisión)</u> Biotechnológicos <i>(incluidos OMG y Mab)</i> Promotores crecimiento Nuevas sust. activas Nuevas terapias	

LEGISLACIÓN Y GUIAS APLICABLES A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Se presentan en modo esquemático, y se resaltan principalmente:

A nivel de la unión europea (UE): Reglamento 2019/6 UE sobre medicamentos veterinarios y sus Reglamentos Delegados, principalmente 2021/805.

A nivel Nacional: Real Decreto 1157/2021 por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Esta legislación (Reglamentos/ Directivas UE y Reales Decretos, Órdenes Ministeriales (Nacionales) es de obligado cumplimiento.

También son de obligado cumplimiento los textos generales y monografías específicas de Farmacopea Europea (Consejo de Europa: Directorado de la Calidad de Medicamentos-EDQM)

Y otras guías que son de cumplimiento recomendado para los medicamentos veterinarios son:

- Guías EMA/CVMP (que se elaboran, revisan y discuten en sus grupos de trabajo).
- Guías para los solicitantes (Guidance to applicants), de la Comisión Europea.

- Guías VICH, para armonización trilateral (Europa, Estados Unidos y Japón) de requisitos para autorización de medicamentos veterinarios.



¿QUÉ PASOS PUEDEN DAR INVESTIGADORES/ LABORATORIOS ANTES DE LA AUTORIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO VETERINARIO?

Primero: ASEGURARNOS de que es un MEDICAMENTO VETERINARIO

Según el Reglamento 2019/6, se define como:

Medicamento veterinario toda sustancia o combinación de sustancias que cumple al menos una de las condiciones siguientes:

- a) se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en animales,
- b) se destina a usarse en animales o a administrarse a estos con el fin de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas al ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica,
- c) se destina a usarse en animales con el fin de establecer un diagnóstico médico, (*in vivo*)
- d) se destina a usarse para la eutanasia de animales.

Si esta definición no es suficientemente clara o hay dudas, hay varios grupos de trabajo o consultas que se pueden realizar.

Consultas sobre CLASIFICACIÓN como MEDICAMENTO VETERINARIO en el Grupo de trabajo (WGBL)-productos frontera

Este grupo de trabajo realiza su actividad dentro de la red de agencias nacionales coordinadas por HMA (jefes de Agencia), y en las reuniones del grupo de coordinación de procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizados (CMDv)- El grupo discute consultas formuladas, siguiendo su guía de clasificación (EMA/CMDv/476764/2021); y en su web puede también encontrarse un documento de preguntas y respuestas frecuentes:

www.hma.eu/veterinary-medicines/cmdv/procedural-guidance/borderline-products.html

Los criterios para la clasificación como medicamento (según la definición):

- Por presentación / indicación: para tratar enfermedades/prevenir enfermedades
- Por función del producto: farmacológica, inmunológica, metabólica, diagnóstico, eutanasia.
- Principales consultas / discusiones: Nuevas terapias, alternativas a antimicrobianos, biocidas, aditivos alimentarios, etc.

OTRAS DEFINICIONES de Reglamento 6/2019 y porque son importantes en la clasificación de medicamentos veterinarios

En este Reglamento, aplicable desde enero de 2022, aparecieron por primera vez las siguientes definiciones que han ayudado en la clasificación y en la definición de estructura de dossier y guías aplicables a medicamentos novedosos:

- **«medicamento veterinario biológico»:** medicamento veterinario en el que un principio activo es una sustancia biológica.
- **«sustancia biológica»:** sustancia producida por una fuente biológica o extraída de ella y que necesita, para su caracterización y la determinación de su calidad, de una combinación de ensayos físicos,

químicos y biológicos, junto con el conocimiento del proceso de producción y su control.

Una definición ya anterior a este Reglamento era la siguiente:

- **«medicamento veterinario inmunológico»:** medicamento veterinario destinado a ser administrado a un animal con objeto de producir una inmunidad activa o pasiva, o de diagnosticar el estado de inmunidad.

Y no hay definición en este Reglamento (ni en la anterior Directiva) de medicamento veterinario farmacológico.

¿POR QUÉ son importantes estas definiciones?

Antes de 2022: Diferencia de medicamentos veterinarios era por “función”, solo había definición de medicamentos veterinarios inmunológicos, y los demás eran considerados como medicamentos veterinarios farmacológicos (no inmunológicos).

TIPOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIO-INMUNOLÓGICOS EN EUROPA

Encontramos los siguientes tipos: Vacunas (Convencionales: *vivas, inactivadas, toxoides*; y obtenidas por biotecnología); inmunosueños; inmunomoduladores; diagnóstico “in vivo”.

Consideración especial: Alérgenos de uso veterinario (legislación nacional) y no son medicamentos “industriales”: Autovacunas veterinarias (legislación nacional).

En cuanto a los medicamentos inmunológicos que pueden considerarse más novedosos (que no nuevos, ya llevan bastante tiempo en el mercado), son las **vacunas obtenidas por metodología recombinante** (muchas de ellas incluidas en lo que se considera en Europa como Organismos Modificados Genéticamente u OMGs):

- REPLICATIVOS (en general OMGs)
 - Recombinantes, **vectores infectivos** en especie de destino: Por ejemplo virus quiméricos Myxoma-RHDv, circovirus PCV 1-2 en cerdos.

- Recombinantes, **vectores no infectivos** en especie de destino: Baculovirus, canarypox, virus vaccinia, etc.
- NO REPLICATIVOS
- De subunidades, de VLPs (partículas similares a virus): Ejemplo vacuna frente a influenza equina (HA, NA).
 - Vacunas DNA, y esperamos en un futuro cercano de mRNA (por el avance de estas vacunas en medicina humana).
- OTROS conceptos en inmunología veterinaria importantes: Concepto “DIVA” (posibilidad de diferenciación vacunados/ infectados):
- Vacunas frente a la enfermedad de Aujeszky en porcino, IBR en bovino: gE-;
 - Vacunas vivas aves, de Salmonella E y T (ej: E Sm+ /Rif+ /Ssq-: sensible a eritromicina y resistente a estrepto y rifampicina).

COMO EJEMPLO DE AVANCES Y/O REVISIONES REGULATORIAS PARA FACILITAR LA AUTORIZACIÓN DE ESTOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

El nuevo concepto en Reglamento 2019/6 sobre **plataformas vacunales**; que dio pie al desarrollo y publicación de una nueva guía a nivel de EMA antes que en medicina humana, es este que se ha discutido dentro del Grupo EMA/CVMP IWP (Grupo de trabajo de EMA de medicamentos Inmunológicos Veterinarios)

Tecnología de plataforma vacunal: Vaccine platform technology Master File (vPTMF): es una colección de tecnologías que tienen en común el uso de un vector o transportador «troncal» que se modifica con un antígeno o un conjunto de antígenos diferentes para cada vacuna derivada de la plataforma.

Esto incluye, entre otras cosas, plataformas basadas en proteínas (partículas similares a virus-VLPs), plataformas de vacunas de ADN, plataformas basadas en el ARNm, replicones (ARN autorreplicante) y vacunas con vectores víricos y bacterianos.

En esta guía EMA/CVMP/IWP/286631/2021, R. Bullido como Rapporteur en el IWP; (aplicable ene 2022), se permite la certificación

de esta plataforma en u primer paso, para que las compañías presenten después dosieres basados en la misma plataforma ya certificada; con reducción de datos en Calidad, Seguridad y Eficacia, facilitando esta autorización y la disponibilidad de estos medicamentos.

MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS NOVEDOSOS en UE en el momento de su autorización

- VIRBAGEN OMEGA, VIRBAC (2001): Interferón (IFN) omega recombinante, para tratamiento de parvovirus en perros y FeLV y FIV en gatos.
- IMPROVAC PFIZER/ZOETIS (2009): Conjugado de análogo del GnRF. Indicado en su autorización inicial para la reducción del olor sexual de cerdos machos o “inmunocastrador” (ahora también en hembras).
- CLYNAV, ELANCO (2017): Primera VACUNA de DNA en EU (Alfavirus subtipo 3 (SAV 3), salmón).
- NEOLEISH (CZV), 2022. Leishmania, perros (DNA).

Y como ya he comentado previamente, esperamos en un futuro cercano: Vacunas mRNA; pero aún no hay autorizadas en veterinaria.

Estas novedades que fueron apareciendo, han llevado también **revisiones de legislación y/o desarrollo de nuevas guías o revisión** de las aplicables a estos medicamentos:

OTRAS GUIAS revisadas y futuras en el IWP working plan 2024 (BIO-Inmunológicos veterinarios).

Vacunas de DNA: Guideline on plasmid DNA vaccines for veterinary use (EMA/CVMP/IWP/365817/2022): Finalizada en 2024. Efectiva en el 17/07/24 (sustituye a la antigua, del 2001).

Vacunas recombinantes: Revision of de Guideline on live recombinant vector vaccines for veterinary use –del año 2004- (EMA/CVMP/IWP/390313/2023). Draft publicado en enero 2024.

Vacunas de mRNA: Development of a new guideline on quality aspects of mRNA vaccines for veterinary use (Concept paper actualmente en discusión).

ESTRUCTURA básica de los dosieres de MEDICAMENTOS VETERARIOS en EU para su autorización

Además de la Parte 1 (datos administrativos, textos-Ficha técnica, prospecto, etiquetado, etc.) tiene la siguiente estructura y datos:

- PARTE 2 CALIDAD: Fabricación.
- PARTE 3 SEGURIDAD y PARTE 4: EFICACIA.

En estas últimas partes deben incluirse los estudios y/o datos para demostrar Seguridad del medicamento (tanto en especie de destino, como para el ser humano-como administrador del medicamento o como consumidor de animales tratados-y medio ambiente); y de eficacia (especialmente en la especie de destino).

Deben demostrarse mediante ensayos pre-clínicos (en laboratorio o granjas experimentales) y en general también mediante ensayos clínicos (en granja-en condiciones normales de cría, o animales de compañía; con dueños)

Nuevos medicamentos...nueva legislación y guías

Esta estructura básica de los dosieres de registro no ha cambiado en este Reglamento actual, pero si la clasificación de los medicamentos veterinarios en base a las nuevas definiciones y también se han cambiado y/o mejorado o incluido más explicaciones sobre los estudios que se deben incluir en cada tipo; especialmente en las nuevas terapias.

Esto ha sido por necesidad de adaptación a los nuevos medicamentos que iban apareciendo, por ejemplo, antes del 2022 (es decir, antes de la aplicación del Reglamento 2019/6) se presentaron (y autorizaron) los siguientes medicamentos

ANTICUERPOS MONOCLONALES (procedimientos centralizados)

CYTOPOINT, ZOETIS (2017): Primer ANTICUERPO MONOCLONAL para uso veterinario en EU: frente a IL-31 canina (Indicación: Dermatitis atópica).

Otros posteriores: LIBRELA (2020), SOLENSIA (2021), también de ZOETIS: Indicación: Dolor en osteoartritis perros/gatos (anti-NGF o factor de crecimiento nervioso canino/felino).

En los informes públicos (EPAR) de estos medicamentos, fueron clasificado como INMUNOLÓGICOS -por función, pero con evaluación no estándar, la parte del dossier de CALIDAD se presentó y evaluó como INMUNOLÓGICO (guías para inmuno) y Seguridad y Eficacia principalmente como FARMACOLÓGICO (guías Farma)-

CELULAS MADRE (procedimientos centralizados)

Los primeros medicamentos autorizados en 2019, tenían estas indicaciones: Osteoartritis / tendinopatías / cojeras.

ARTICELL, HORSTEM – (EPAR: Clasificados como FARMACOLOGICOS, con evaluación no estándar)- Después se autorizaron RENUTEND-(2022) (caballos) y DOGSTEM-2022 (perros).

Estos ejemplos de medicamentos, con la legislación actual no se clasificarían igual, y tendrían también una estructura de dossier y guías aplicables más claras.

TIPOS de MEDICAMENTOS VETERINARIOS y Estructura de dossiers: Reglamento 2019/6 y R. Delegado UE 2021/805

Según la legislación actualmente aplicable:

SECCIÓN II: MED. VETERINARIOS NO BIOLÓGICOS

Es decir, principalmente los que antes se clasificaban como Farmacológicos: Antimicrobianos, antiparasitarios, etc.

SECCIÓN III: MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS (principio activo es una sustancia biológica)

Que a su vez se dividen en:

- IIIa. MED. BIOLÓGICOS NO INMUNOLÓGICOS (Con principio activo biológico y con acción inmunológica. Ej: cls madre, anticuerpos monoclonales).

Calidad: Contenido y estructura similar a Inmuno.

S y E: Contenido y estructura similar a No Biológicos (Farma=).

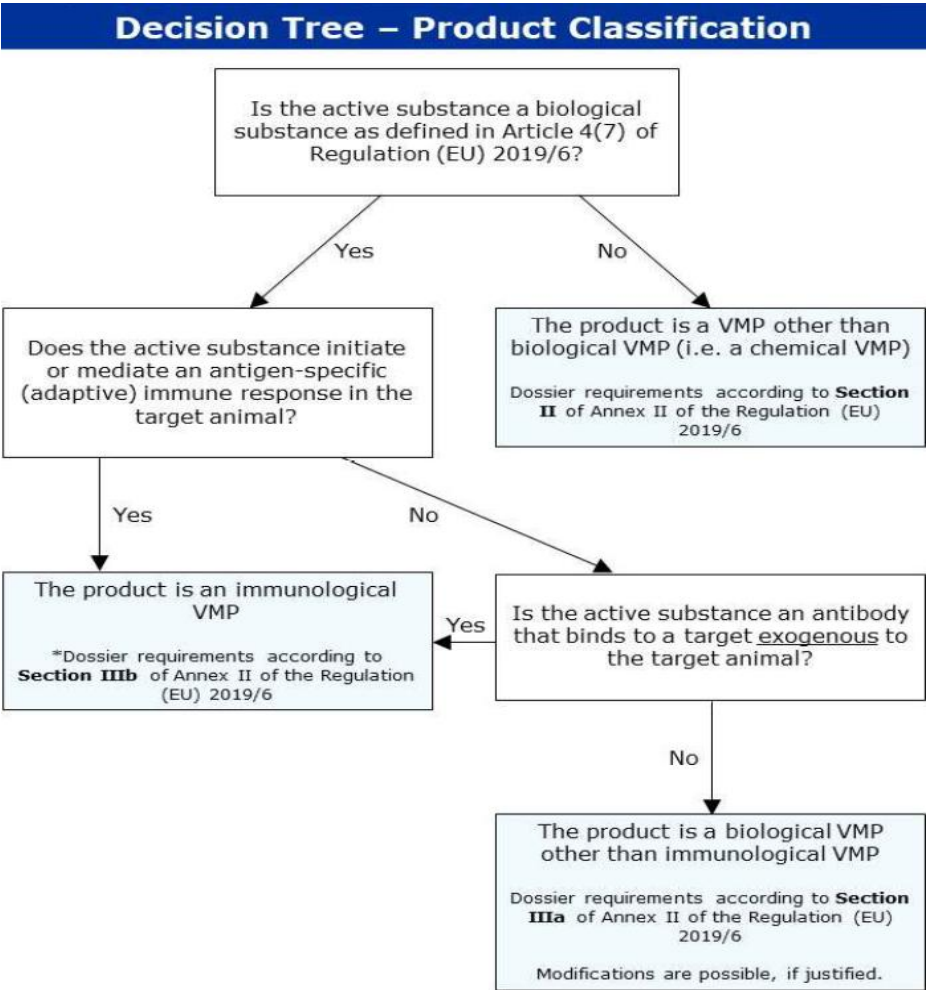
- IIIb. MED. BIOLÓGICOS INMUNOLÓGICOS: (Con principio activo biológico y con acción inmunológica: Ej: Vacunas, Inmuno-sueros, etc.).

Como también esta clasificación no es siempre sencilla, se puede consultar:

1º b: CLASIFICACIÓN: ¿Qué tipo de Medicamento Veterinario es?.

Consulta a EMA, se discuten en el grupo de clasificación del CVMP (u otras Agencias Nacionales).

Guía de reciente publicación para ayudar en esto: Guía de preguntas y respuestas EMA/CVMP/93401/2024, donde se incluye el siguiente árbol de decisiones.



BIEN, YA SÉ QUE ES UN MEDICAMENTO, ¿QUÉ OTROS PASOS PUEDO DAR? ¿OTRAS AYUDAS?

A modo de resumen,

Desde EU (EMA):

- ITF (Innovation Task Force) o Grupo de Innovación.
- Asesoramientos Científicos a nivel centralizado –Scientific Advice Working Party (SAWP).
- Ayudas a Pequeñas y Medianas Empresas, Política de Mercados Limitados.
- Grupo de trabajo Novel Therapies Working Party (NTWP).

Desde Agencias Nacionales: En España desde la AEMPS (DMV):

- Reuniones previas a la presentación de dossiers de autorización desde el Departamento de Medicamentos Veterinarios con investigadores, empresas, etc.

Si es necesario también reuniones conjuntas con otros Departamentos. Ejemplo: Inspección y Control, Departamento Medicamentos de Uso Humano, etc., coordinado con Oficina de Innovación de AEMPS.

- Asesoramiento Científico (a nivel Nacional), también hay posibilidad bi-nacional (SNAS)
- Evaluación de procedimientos para autorización de Medicamentos Veterinarios en Fase de Investigación (MIV) y Ensayos Clínicos (ECV) para su autorización y realización en España (Departamento de Medicamentos Veterinarios, AEMPS).

Voy a explicar de manera más detenida solo alguno de ellos.

REUNIONES sobre CONSULTAS GENERALES en INNOVACIÓN (ITF)

Son reuniones informales entre investigadores / academia / empresas y reguladores (de distintas agencias nacionales y EMA).

En estas reuniones se trata de establecer una plataforma de debate para el diálogo temprano con los solicitantes, incluidas SME (micro, pequeñas y medianas empresas) e investigadores.

La intención es cubrir aspectos regulatorios, técnicos y científicos, especialmente en nuevas terapias y tecnologías emergentes;

Son reuniones virtuales, sin tasa.

Áreas de apoyo especial:

Inteligencia artificial (AI); Medicamentos de terapias avanzadas uso humano (ATMPs)/ Nuevas terapias veterinarias; Implementación del principio de las 3Rs (reemplazo, reducción y refinamiento, respecto al uso de animales, Resistencias antimicrobianas (AMR)

Las solicitudes pueden realizarse a los siguientes e-mails:

- itfsecretariat@ema.europa.eu - para medicamentos de uso humano
- itfvvet@ema.europa.eu - para medicamentos veterinarios

TODAVIA tengo dudas... pero ya específicas sobre mi medicamento, ¿siguiente paso?.

ASESORAMIENTO CIENTÍFICO

En cualquier fase del desarrollo de un medicamento, un desarrollador puede solicitar asesoramiento y orientación a la EMA/ AEMPS sobre los mejores métodos y diseños de estudios para generar información sólida sobre la calidad, la seguridad y/o eficacia de un medicamento, independientemente de si el medicamento puede acogerse al procedimiento de autorización centralizada o no.

Generalmente se solicita en una etapa más adelantada en el desarrollo del proyecto (que en ITF); y se realizan preguntas más concretas, y con documentación (resumida) que avale datos.

Lo pueden solicitar investigadores, academia, empresas.

Tienen tasa aplicable (tanto en EMA como en AEMPS).

Si se solicita a EMA, el informe se presenta y discuten primero en el SAWP (Grupo de trabajo de CVMP) y se adopta el informe en el CVMP. El calendario de evaluación suele ser 60 d (puede ser 90). El informe que se emite no es público (solo para el solicitante). Y en este informe se establecen principios e indicaciones para el futuro dossier.

Desde junio de 2024 desde EMA hay posibilidad de asesoramiento científico paralelo también con FDA (USA). También hay posibilidad

de hacerlo nacional (AEMPS) o bi-nacional (SNAS _Asesoramiento científico nacional simultáneo: CMDv).

MEDICAMENTO VETERINARIO PARA NUEVAS TERAPIAS

Según el Reglamento UE 2019/6 de medicamentos veterinarios; se define como «medicamento veterinario para nuevas terapias»:

- a) medicamento veterinario específicamente concebido para terapia génica, medicina regenerativa, ingeniería tisular, terapia de productos sanguíneos o terapia de fagos;
- b) medicamento veterinario generado a partir de nanotecnología, o
- c) cualquier otra terapia considerada como un campo emergente de la medicina veterinaria.

Además, hay que recordar que estos medicamentos para su autorización deben presentarse por procedimiento centralizado, con esta excepción: NO se consideran medicamentos industriales (es decir, no les aplica este Reglamento) a los medicamentos veterinarios que contengan células o tejidos autólogos o alogénicos que no hayan sido sometidos a un proceso industrial.

En el Reglamento Delegado del anterior, UE 2021/805 hay una sección entera (V.1) donde se dan más detalles sobre estos medicamentos y se incluye en resumen lo siguiente:

Dependiendo del principio activo y del mecanismo de acción, un medicamento veterinario para nuevas terapias podría entrar en cualquiera de las tres categorías de productos:

- a) medicamentos veterinarios no biológicos;
- b) medicamentos veterinarios biológicos no inmunológicos;
- c) medicamentos veterinarios inmunológicos.

Se indican requisitos generales a seguir para la autorización de estos medicamentos veterinarios a base de nuevas terapias y requisitos específicos para los siguientes tipos de medicamentos:

- Terapia génica.
- Medicina regenerativa, ingeniería tisular y terapia celular.

- Diseñados específicamente para terapia de fagos.
- Generados a partir de nanotecnologías.
- Terapia de ARN de antisentido y de terapia de interferencia por ARN.

Además, en los grupos de trabajo de EMA/CVMP se ha estado trabajando en el desarrollo de guías específicas y se seguirá trabajando en el futuro (en especial en el Grupo de Trabajo de nuevas terapias-NTWP).

¿Como funciona un grupo de trabajo de EMA/CVMP?

Ejemplo: Grupo de Trabajo de nuevas terapias: Novel Therapies Working Party (NTWP).

El Comité de Medicamentos Veterinarios de EMA (CVMP) establece el número de grupos de trabajo al comienzo de cada uno de sus mandatos tri-anales.

El grupo de trabajo NTWP da recomendaciones al CVMP en todas las materias relacionadas con nuevas terapias y tecnologías en medicina veterinaria.

El NTWP contribuye a establecer una futura legislación adecuada para la autorización de estas nuevas terapias y tecnologías en medicina veterinaria en la Unión Europea y a implementar la estrategia regulatoria en EMA y en la red de agencias: “EMA Regulatory Science Strategy to 2025”; “European medicines agencies network strategy”.

El NTWP tiene como objetivo fomentar y apoyar la innovación, para permitir la disponibilidad oportuna de nuevas terapias y tecnologías veterinarias en la UE.

¿Cómo se trabaja, qué se hace en el Novel Therapies Working Party (NTWP)

Comenzó en mayo de 2021. (Antes de esta fecha también se reunían miembros de CVMP en el grupo de trabajo sobre nuevas terapias que ya estaban apareciendo en el mercado, se denominó ADVENT, y se reunía solo cuando era necesario).

Toda la información de este grupo puede encontrarse en la web de la EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/cvmp/novel-therapies-technologies-working-party>

Miembros: Somos expertos europeos –en este momento 9-nominados por el CVMP (actualmente dos de nuestro Departamento, dentro de AEMPS); y también pueden participar otros “observadores” (EDQM, EFSA, FDA_USA...).

Se realizan al menos 4 reuniones al año, al menos una de ellas presencial.

El NTWP coordina el trabajo en forma de grupos de expertos (OEGs)-no es así en otros grupos del CVMP.

Los OEG (grupos operativos de expertos) se establecen “ad hoc” (cuando son necesarios): Bacteriófagos-que ya ha terminado su actividad y Nanopartículas.

Se realizan Workshop/ Focus group: Por ejemplo, se realizó uno sobre Bacteriófagos (realizado en mayo 2023).

GUÍAS publicadas sobre NUEVAS TERAPIAS y/o BIOLÓGICOS anteriores a la creación del NTWP y del Reglamento 2019/6 (en formato preguntas-respuestas-Q&A), discutidas en el grupo ADVENT

Anticuerpos monoclonales:

- Questions and answers on monoclonal antibodies for veterinary use.
- EMA/CVMP/ADVENT/307606/2017 (Quality and safety in TAS studies).

Productos basados en células madre (stem cell-based products):

CALIDAD:

- Specific questions on sterility EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016-Rev.1.
- S. questions on extraneous agents EMA/CVMP/ADVENT/803494/2016-Rev.1.

SEGURIDAD:

- S. questions on tumorigenicity EMA/CVMP/ADVENT/791465/2016.

- S. questions on target animal safety EMA/CVMP/ADVENT/79171 7/2016.

GUIAS publicadas sobre NUEVAS TERAPIAS y/o BIOLÓGICOS posteriores a la creación del NTWP y con aplicación del Reglamento 2019/6

Medicina regenerativa, ingeniería tisular y terapia celular:

Guideline on the development and data requirements of potency tests for veterinary cell-based therapy products and the relation to clinical efficacy. EMA/CVMP/NTWP/179287/2022 (aplicable desde 23/06/2023).

En esta guía es de gran importancia la definición en esta guía de “manipulación sustancial”, para ayuda en la clasificación o no como medicamentos de este tipo de terapia; ya que recordemos, este Reglamento 2019/6 no aplica a los medicamentos veterinarios que contengan células o tejidos autólogos o alogénicos que no hayan sido sometidos a un proceso industrial.

En el Reglamento Delegado 2021/805 se indica lo siguiente:

Los medicamentos veterinarios de terapia celular son medicamentos veterinarios biológicos que contienen o consisten en células o tejidos que han sido objeto de manipulación sustancial en su naturaleza o función..., o que contienen o consisten en células o tejidos que no están destinados a utilizarse para las mismas funciones esenciales en el receptor que en el donante. Se presentan como poseedores de propiedades para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, etc.

Y en esta guía-en su aplicación-se incluye una definición de manipulación sustancial y se indica que las siguientes manipulaciones se consideran como “no sustanciales”: corte, trituración, conformación, centrifugación, inmersión en soluciones antibióticas o antimicrobianas, esterilización, irradiación, separación celular, concentración o purificación, filtración, liofilización, congelación, criopreservación, vitrificación.

Como ejemplo práctico de las discusiones sobre este tipo de terapia y su clasificación en veterinario:

Ejemplo: CELULAS MADRE AUTÓLOGAS, de uso en la Unión Europea.

Sustancia activa: Células madre obtenidas de médula ósea, autólogas (mismo animal donante y receptor).

Especie de origen y destino: caballo.

Pasos en fabricación: En este producto se realiza extracción, lavado; centrifugación, filtración, frescas (refrigeradas) y administración al paciente en hospital veterinario.

Vía de administración: Intra-articular.

Uso/ indicación: tratamiento de osteopatías en caballo.

Preguntas:

1. ¿Se clasificaría este producto como medicamento veterinario (industrial)?.
2. ¿Si lo fuera, que tipo de medicamento veterinario sería?.
3. Si fuera medicamento veterinario: ¿Qué tipo de procedimiento de autorización debería seguir?.

Respuestas (para este ejemplo)

1. ¿Se clasificaría como medicamento veterinario (industrial)?: NO (no es “industrial”). El Reglamento 2019/6 no se aplicará a:
los medicamentos veterinarios que contengan células o tejidos autólogos o alogénicos que no hayan sido sometidos a un proceso industrial.
2. ¿Si lo fuera, que tipo de medicamento sería? No es medicamento industrial, pero por sustancia activa e indicación sería MEDICAMENTO BIOLÓGICO NO INMUNOLÓGICO.
3. Si fuera medicamento veterinario: ¿Qué tipo de procedimiento de autorización debería seguir?.

NO LO ES, pero si lo fuera, al ser nueva terapia, sería un procedimiento centralizado.

Terapia de fagos:

¿Que son?: Los bacteriófagos (o fagos) son un grupo de virus, capaces de infectar y multiplicarse dentro de las bacterias y promover su destrucción.

¿Por qué se consideran nueva terapia en medicina veterinaria en la UE?: Utilizados desde hace más de un siglo, pero entran en la definición del Reglamento 2019/6 UE como nueva terapia. Además, dentro de la estrategia UE de lucha frente a las resistencias antimicrobianas (2021-2025) está la iniciativa de promover desarrollo de nuevos medicamentos veterinarios y revisión de los existentes con actividad antimicrobiana, como alternativas a los antimicrobianos (ATAm); incluyendo desarrollo de guías aplicables.

De reciente publicación, se ha publicado esta guía sobre bacteriófagos (como medicamentos veterinarios), desarrollada y discutida en el NTWP y adoptada por el CVMP. En esta guía se dan indicaciones de los datos y estudios de calidad, seguridad y eficacia para la autorización de este tipo de medicamentos: Guideline on quality, safety and efficacy of VMP specifically designed for phage therapy EMA/CVMP/NTWP/32862/2022. Es efectiva desde 13/10/2023, y desde el Departamento de medicamentos veterinarios de la AEMPS se ha trabajado activamente en el desarrollo de esta guía; muy completa y primera de su tipo en la unión europea (antes que en medicina humana).

También hay a nivel europeo legislación y guías de estos productos como aditivos alimentarios y también como descontaminantes/biocidas (ya productos autorizados por la agencia de seguridad alimentaria europea o EFSA).

En estos momentos no hay aún ningún bacteriófago autorizado como medicamento veterinario.

Medicamentos generados a partir de nanotecnologías

En la reglamentación sobre medicamentos veterinarios se indica lo siguiente:

Por «**nanotecnología**» se entiende el diseño, la caracterización y la producción de nanomateriales controlando su forma y tamaño a nanoescala (hasta unos 100 nm).

- Son tecnologías para generar vectores de sustancias de síntesis química, o también vectores de sustancias biológicas (vacunas mRNA)
- Se considera que las «**nanopartículas**» tienen dos o más dimensiones a nanoescala.

En estos momentos está publicado un “papel de concepto” sobre estudios de seguridad de nanopartículas: Concept paper for the development of a guideline on the safety of nanoparticles –EMA/CVMP/NTWP/143787/2023. Ya publicado y en consulta hasta julio de 2024 y se está trabajando dentro del grupo NTWP en la futura guía sobre este tema.

El grupo NTWP colabora en discusiones de otros grupos de trabajo de EMA/CVMP sobre medicamentos novedosos, por ejemplo **péptidos sintéticos (Calidad)**: Borrador de guía ya publicado: Synthetic Peptides (draft): EMA/CHMP/CVMP/QWP/387541/2023; conjunta para medicamentos de uso humano y veterinarios.

Y en futuro, dentro del plan de trabajo del grupo está el de comenzar las discusiones para futuras guías sobre **terapia génica**.

Y como **recomendación final**, incluyo links a páginas web donde pueden encontrar la legislación y guías aplicables a estos medicamentos veterinarios:

- AEMPS: <http://www.aemps.gob.es>
- EMA: <http://www.ema.europa.eu>
- UPD (Base de datos de productos: para búsqueda de medicamentos veterinarios en UE).
- <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/esmedicines.health.europa.eu/veterinary/en>
- EDQM : <http://www.edqm.eu> (Directorado europeo de calidad de medicamentos: Farmacopea Europea).
- VICH: <https://www.vichsec.org/>
- Legislación Europea sobre medicamentos veterinarios (Comisión Europea):
https://ec.europa.eu/food/animals/health/veterinary-medicines-and-medicated-feed_en

INFLUENCIA DE LA BIOSEGURIDAD Y NUTRICIÓN, EN LA SALUD Y SOSTENIBILIDAD AMBIENTAL EN PORCINO

PROF. DR. D. ANTONIO PALOMO YAGÜE

Swine Division Manager Archer Daniels Midland Company (ADM)

Profesor Asociado de la Facultad de Veterinaria de la

Universidad Complutense de Madrid

14 de octubre de 2024

RESUMEN

La bioseguridad, el bienestar y la sostenibilidad son el triángulo sobre el que pivota el porcino en base a los requerimientos sociales de los principales países productores mundiales entre los que nuestro país tiene una destacada posición, reconocida en todos los continentes al considerarnos como referente de 130 países que eligen importar nuestros productos. La bioseguridad está en la base del buen estado sanitario, permaneciendo libres a las patologías de la lista A de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, antes OIE, fundada hace justo 100 años por Emmanuel Leclainche, 1924). La nutrición es esencial para mantener la salud de los animales, tanto de forma directa al cubrir sus necesidades de mantenimiento y producción, como indirectamente mejorando su desarrollo y capacidad de respuesta inmune. Una óptima nutrición a partir de una alimentación de precisión nos permite mejorar los índices productivos y por lo tanto minimizar la excreta de

nitrógeno, fósforo y minerales, lo que influye directamente en el menor impacto ambiental y sobre la huella de carbono. Lógicamente, tanto la bioseguridad como la nutrición nos aportan un mejor estado sanitario de los animales, lo cual hace que mejoren el aprovechamiento de los nutrientes que, sumado a la menor morbilidad y mortalidad, supone un menor impacto ambiental y una reducción en el uso de antibióticos relacionado directamente con las resistencias antimicrobianas.

Palabras claves: porcino, bioseguridad, salud, nutrición, ambiente, sostenibilidad.

SUMMARY

Biosecurity, welfare and sustainability are the triangle on which pork revolves based on the social requirements of the main world producing countries among which our country has an outstanding position, recognized on all continents as we are considered a benchmark for 130 countries that choose to import our products. Biosecurity is at the basis of good health status, remaining free from the pathologies of the World Organization for Animal Health's List A (OMSA, formerly OIE, founded just 100 years ago by Emmanuel Leclainche, 1924). Nutrition is essential to maintain the health of animals, both directly by covering their maintenance and production needs, and indirectly by improving their development and immune response capacity. Optimal nutrition from precision feeding allows us to improve production rates and therefore minimize nitrogen, phosphorus and mineral excreta, which directly influences the lower environmental impact and carbon footprint. Logically, both biosecurity and nutrition provide us with a better health status of the animals, which improves the use of nutrients which, added to the lower morbidity and mortality, means a lower environmental impact and a reduction in the use of antibiotics directly related to antimicrobial resistance.

Keywords: pigs, biosecurity, health, nutrition, environment, sustainability.

INTRODUCCIÓN

Una vez que decidimos abordar el tema de la interacción entre bioseguridad y nutrición con la sanidad y la sostenibilidad en nuestros animales de producción, tanto por su extensión como por su importancia, considero oportuno valorar tanto de forma transversal como pun-

tual, cada uno de dichos apartados, para lo cual voy a seguir un índice que nos permita una lectura más clara y comprensible. Así, lo voy a dividir en varios apartados:

1. Bioseguridad – Sanidad – Sostenibilidad
2. Nutrición – Sanidad – Sostenibilidad
3. Nutrición – Inmunidad – Salud
4. Nutrición – Producción – Sostenibilidad
5. Nutrición hídrica – Sanidad – Sostenibilidad
6. Nutrición – Impacto Ambiental – Sostenibilidad

BIOSEGURIDAD – SANIDAD – SOSTENIBILIDAD

Un apartado esencial para mejorar la producción de forma sostenible vs rentable es tener una sanidad estable (Lowe,2010) lo que pasa por una reducción de los riesgos, que va unido al concepto de medicina preventiva (herd health) y one health. Aquí encuadramos el conjunto de medidas y prácticas puestas en marcha que van encaminadas a prevenir y controlar la presencia de agentes infecciosos en los animales, que pudieran ser causantes directos de enfermedad y que es la base de la bioseguridad en las granjas. La bioseguridad será necesaria en la producción porcina del siglo XXI como mencionaba ya en 2004 Conner, JF – NIAA y diez años después Dewey, C apuntaba que la misma es asunto de todos. En un estudio realizado sobre 236 granjas de seis países europeos es factible aumentar las medidas de bioseguridad, observando grandes diferencias entre estos países, y estando mejor valoradas las medidas de bioseguridad externas que las internas (ESPHM,2017). Es precisamente esta bioseguridad interna la que actualmente apunta más lagunas, siendo la entrada de animales y semen dos puntos críticos de gran sensibilidad, unidos por supuesto a todos los demás, que mencionamos en el texto.

De todos es bien conocido el elevado impacto económico de algunas de las principales patologías en nuestras granjas (ver tabla 1), por lo que sabiendo que muchas de las mismas entran en las granjas libres por animales portadores, nos explica sin ningún lugar a dudas el importante retorno de la inversión de ser estrictos en cuando a la introducción de animales y semen en nuestras granjas.

RESPIRATORIO	Actinobacilus pleur. crónico	69 €/cerda
	Mycoplasma hyo clínico	1-10 €/cerdo
	Mycoplasma hyo subclínico	29 €/cerda
	Mycoplasma hyopneumonia	0,63-10,41 €/cerdo
	Gripe aguda	187 €/R 3,23 €/C
	Gripe subclínica	77 €/cerda
DIGESTIVO	Diarrea E. coli aguda	274 €/cerda
	Diarrea E. coli crónica	127-134 €/cerda
	Disentería aguda	133 €/cerda
	Disentería crónica	62 €/cerda
	Ileítis crónica	89 €/R 2,73 €/C
	Ileítis subclínica	35 €/cerda
	PMWS-PCVAD aguda	247 €/cerda
	PCV subclínica	110 €/cerda
REPRODUCTIVO	PRRS agudo	255 - 443 €/cerda
	PRRS crónico	74,16 €/cerda
	PRRS	2,24-5,57 €/cerdo

TABLA 1. Repercusión sanitaria de la no salud (Elaboración propia).

En nuestras granjas de porcino el flujo de animales es continuo y forma parte de la base en la producción. Desde el punto de vista de la bioseguridad la entrada de animales adquiere principal relevancia en los centros de inseminación y granjas de selección de reproductoras, además de en la entrada de lechones en el sitio 2 y cerdos de engorde en el sitio 3. Normalmente las entradas de animales en sitio 2 y 3, cuando proceden del mismo origen sanitario (granja de madres) que bien conocemos, las medidas de bioseguridad se limitan a haber realizado un vacío sanitario estricto y evitar en todo momento la mezcla de animales de diferente edad y/o banda de producción. Nos centraremos sobre todo en las medidas de bioseguridad en las granjas de reproductoras, que bien valen tanto para cerdas como para verracos y por extensión para la mayoría de los animales de producción. Actualmente nuestras granjas son de gran tamaño, por lo que de por sí ya es un factor de riesgo, sabiendo que la alta tasa de renuevo con la que trabajamos, entre 45-50 %, y en algunos casos incluso superior, esto significa multiplicar el riesgo por 4,5 (Dennis, I 2005). Esto supone que cada dos años renovamos todo el efectivo, y por lo tanto cualquier error que cometamos en la bioseguridad de entrada de las mismas nos llevará varios meses corregirlo. Debemos considerar, de alta prioridad, la entrada de las cerditas de renuevo en granjas de producción para tratar de optimizar su vida reproducti-

va. Dentro de los fundamentos de una adecuada entrada de animales debemos pensar en su impacto directo sobre:

- Mantener un censo estable por ciclos reproductivos.
- Reducir el riesgo de entrada y transmisión de agentes infecciosos.
- Optimizar manejo en partos y destetes.
- Homogeneizar las producciones semanales.
- Mejorar la eficacia productiva.

No debemos olvidar que la sanidad es un concepto dinámico, y que entre infección y enfermedad hay un salto cualitativo importante, como tampoco el valor n en epidemiología, exponente al que se eleva el riesgo sanitario cuando pasamos de 1 a varios animales. El objetivo primero de la entrada de animales es evitar la introducción del agente infeccioso en la granja, siendo conscientes de que los animales que entran no necesariamente muestran clínica, objetivo de la observación en la cuarentena, y por lo tanto siendo preciso tomar las medidas oportunas para detectar a animales subclínicos portadores inaparentes. Además de todas las medidas que a continuación mencionaremos, en este caso y siempre, es preciso un seguimiento individualizado diario de cada uno de los animales entrados para observar cualquier signo clínico que nos permita pensar que puede ser portador o está en fase de incubación de algún agente infeccioso. Los dos programas más conocidos en la base de la propedéutica al respecto son el Individual Pig Care y el BEST, que se fundamentan básicamente en la observación de su condición corporal (bien nutridos), aspecto saludable de ojos, orejas, hocico, piel y pelo, así como su comportamiento natural, que implica bienestar.

Hemos sido testigos de muchos caos sanitarios en granjas después de la introducción de un lote de cerditas de renuevo en las mismas como consecuencia de que eran “negativas o poco positivas” a ciertas patologías infecciosas (PRRSv, Virus Diarrea Epidémica, Virus Influenza, Virus Aujeszky, Circovirus, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Leptospiras* spp, *Brachispira hyodysenteriae*, *Lawsonia intracellularis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Glaesserella parasuis*, *Sarcoptes scabiei*....). Por ello es fundamental conocer con precisión el estado sanitario del efectivo reproductor de la granja de origen que tiene que ser superior siempre al de la granja de destino. Si son cerdas de auto renuevo debemos valorar su estado sanitario, por lo que en casos en los que

queramos reducir la prevalencia de la enfermedad, no deberemos recircular animales de nuestra explotación (PRRS, Disentería hemorrágica). Si las cerditas provienen de una granja de selección propia o de empresa de genética debemos exigir la negatividad a todas aquellas patologías que no tenemos en nuestra pirámide productiva o granja, por lo que debemos:

- Elaborar contrato de compraventa con cláusulas sanitarias preceptivas conociendo tanto el programa de prevención sanitaria en la granja de origen como en la de destino.
- Chequeo sanitario en el momento de la entrada de los animales (PCR - ELISA). En algunos casos puede ser necesario otro chequeo al final de cuarentena.
- Introducción en nave de cuarentena aparte del efectivo reproductor construida a tales efectos.
- Tiempo de estancia en cuarentena mínimo de 9 semanas.

El vacío sanitario estricto de las salas de adaptación y cuarentena siempre se prescribe, así como el tratamiento antiparasitario sistemático, tanto de internos como externos, previo a la aplicación de las vacunas preceptivas del equipo técnico de la empresa, adaptado a cada situación de granja, a efectos de alcanzar una mayor protección por mejor respuesta vacunal. Debemos evitar el tratamiento antibiótico sistémico de los animales entrados a efectos de no enmascarar ningún signo clínico infeccioso que nos pueda orientar de problemas inherentes a los animales, y que en su defecto, después, será tarde al no haber impedido la entrada del agente infeccioso en el efectivo de producción. Pero esto no es lo único a tener en cuenta en la entrada de animales a efectos de una bioseguridad activa, debiendo cumplimentar los siguientes puntos de forma estricta en la adaptación y cuarentena de las cerditas-verracos entrados:

- a. Guardar máxima distancia al resto de naves de la granja y realizar un manejo por separado del resto de fases de producción, siendo estrictos en las medidas de higiene.
- b. Edad máxima de entrada de animales a aislamiento. Según sistemas productivos y riesgos sanitarios, debemos precisar la edad mínima y máxima de entrada.
- c. Origen y estado sanitario de los mismos: máximas garantías con transparencia por las partes.

- d. Todo dentro todo fuera por departamentos y edades en las salas – vacío sanitario estricto.
- e. Evitar exceso de densidad por lotes o corrales. Preferibles los grupos de pocos animales (<20) para una mejor supervisión diaria.
- f. Nunca mezclar animales de diferentes edades / pesos.
- g. Duración mínima del aislamiento de 9 semanas, siendo deseable 120 días, y hasta 210 días en casos de programas de control frente a virus Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino y *Mycoplasma hyopneumoniae*. Es esencial para que tengamos tiempo de observar cualquier signo clínico y que se excreten los agentes infecciosos vacunales, además de permitir una inmunidad global del efectivo.
- h. Personal individualizado formado y mentalizado con su tarea específica (actitud positiva) que tome todas las medidas de prevención sanitaria (ropa, vados).
- i. Seguimiento documental específico de los animales en cuarentena en cuanto a programas sanitarios-fechas y parámetros productivos-selección.
- j. Monitorización sanitaria: signos clínicos, serología-analíticas periódicas según prescripción veterinaria, centinelas ... Todo debe quedar convenientemente registrado informáticamente.
- k. Eliminación selectiva de animales problema que se sacarán del adaptador-cuarentena.
- l. Definición, seguimiento y valoración de aplicación de plan de vacunas, tanto en forma como en tiempo de forma estricta, que deberá quedar registrado en el sistema (fecha-persona-producto).
- m. Centro Inseminación: semen de verracos monitorizado por PCR dentro de un protocolo definido y transparente que de las garantías a las granjas de destino de las dosis seminales. Son muchos los agentes infecciosos que pueden transmitirse vía seminal y que debemos tener bajo control, como son: virus Aujeszky, virus PRRS, Circovirus porcino, Parvovirus porcino, virus Fiebre aftosa, virus Peste porcina clásica, *Brucella suis*.
- n. Verracos recela: no es desdeñable tenerlos siempre en consideración como un reproductor más dentro de la granja y en contacto con todas las cerdas. Deseable que los que tenemos para las cerdas de cuarentena-adaptador no sean los mismos que los que disponemos

para las cerdas en producción. Evitar siempre el flujo de verracos recela fuera de sus áreas de trabajo.

Dentro de los agentes infecciosos más comunes que debemos tener en cuenta como riesgo sanitario al aplicar la bioseguridad a la entrada de animales (hembras y verracos) a nuestras granjas de porcino son:

BACTERIAS	VIRUS	PARÁSITOS
Actinobacillus pleuro-pneumonia	Adenovirus	Ascaris suum
Bordetella bronchiseptica	Aujeszky	Balantidium coli
Brachispiras spp	Circovirus porcino	Coccidios
Brucella suis	Coronavirus porcino	Crisptosporidium
Clostridium spp	Diarrea Epidémica porcino	
Erysipelotrix rhusiopathiae	Fiebre Aftosa	
Escherichia coli ETEC	Gastroenteritis transmisible	
Haemophilus parasuis	Hepatitis E	
Lawsonia intracellularis	Influenza	Metastrongilus
Leptospirias spp	Paramyxovirus	Oesophagostomum
Mycoplasma hyosynoviae	Parvovirus	
Mycoplasma hyopneumoniae	Peste Porcina Africana	
Mycoplasma hyorhinitis	Peste Porcina Clásica	
Mycoplasma suis	Rabdovirus (vesicular)	Sarcoptes – Sarna
Pasteurella avium	Rotavirus	Strongyloides
Pasteurella multocida	Seneca virus	
Salmonella spp	SRRP-PRRS	Toxoplasmas
Staphylococcus aureus / hyicus	Viruela (Poxvirus)	Trichinella spiralis
Streptococcus suis	Togavirus y TTV	Trichuris suis

TABLA 2. Principales agentes infecciosos actuales en porcino.

Considero esencial tener en cuenta el periodo de incubación de los agentes infecciosos a la hora de encontrar signos clínicos en la fase de adaptación-cuarentena, por lo que me permito adjuntar una tabla guía con las puntualizaciones aclaratorias:

AGENTE INFECCIOSO- ENFERMEDAD	PERIODO INCUBACIÓN	OBSERVACIONES
ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUMONIA	Menos de 24 horas	Presencia de anticuerpos a 10-14 días posterior a la infección.
BRACHISPIRAS spp HYODISENTERIAE- PILOSICOLI HAMPSONII	4 días a 3 me- ses. Clínica a 10-14 días.	La entrada de dicha bacte- ria en granjas negativas es a través de futuros repro- ductores (hembras y ma- chos), portadores no apa- rentes y asintomáticos en la mayoría de los casos, que pueden excretar la bacteria durante 90 días.
CIRCOVIRUS PORCINO	Menor a 7 días	Primera viremia a 7 días posterior a la infección. Las infecciones subclíni- cas son frecuentes y pue- den ocurrir en ausencia de cofactores. PCV2 se transmite tanto lateral como verticalmente
CLOSTRIDIUM SPP	8 a 24 horas	
DIARREA EPIDÉMICA PORCINO	12 a 72 horas	Muy dependiente de la carga viral y fase de pro- ducción por donde co- mienza la infección.
ENFERMEDAD AU- JESZKY	1 a 8 días	Depende de dosis infectiva y ruta de infección. Rara- mente puede llegar a 3 semanas el periodo de incubación.
FIEBRE AFTOSA	1 a 3 días	Depende de cepa del virus, dosis exposición, ruta de exposición y condiciones de alojamiento (puede llegar a 9 d)
GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE	18 a 72 horas	Dependiente de presencia de anticuerpos con infec- ción previa.
GRIPE – INFLUENZA PORCINO	1 a 3 días	Las infecciones por virus gripe tienen una duración media de 5-7 días, y en la población pueden prevale- cer desde semanas a años. La introducción de cerdi-

AGENTE INFECCIOSO- ENFERMEDAD	PERIODO INCUBACIÓN	OBSERVACIONES
		tas de renuevo positivas a otras cepas del virus y la infección persistente en lechones destetados son las principales causas de transmisión del virus dentro de la granja, así como del mantenimiento de las granjas endémicas
GLAESSERELLA PARASUIS- ENFERMEDAD GLÄSSER	24 hora a 4-5 días	Sobre todo dependiendo de la cepa de la bacteria.
LAWSONIA INTRACELLULARIS	Menor a 7 días	La inmunidad tanto celular como humoral aparece a las dos semanas posterior a la infección.
LEPTOSPIROSIS	Menor a 7 días	
MAL ROJO	1 a 3 días	Dependiendo factores de virulencia y alojamientos.
MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE	10 a 16 días	El periodo de incubación del M. hyo es altamente variable dependiendo de las condiciones de producción y la virulencia de la cepa. La bacteria puede aislarse en tracto respiratorio de cerdos infectados hasta 7 meses.
MYCOPLASMA SUIS	6 a 21 días	Seroconversión a 35 días posterior a la infección.
PARVOVIRUS PORCINO	2 a 4 semanas	Los anticuerpos permanecen hasta 20 semanas e interfieren con la respuesta a la vacunación.
PESTE PORCINA AFRI- CANA	4 a 19 días	Dependiendo de la cepa de virus y ruta entrada. Pueden excretar el virus durante 2-3 días antes de la aparición de los primeros síntomas y perdurar su excreción más de 70 días, siendo variable.
PESTE PORCINA	3 a 6 días	En cepas de baja virulen-

AGENTE INFECCIOSO- ENFERMEDAD	PERIODO INCUBACIÓN	OBSERVACIONES
CLÁSICA		cia pueden pasar hasta 13-19 días en ver los primeros signos clínicos.
PRRS	2 a 7 días	Principales factores de riesgo: entrada animales y semen, transporte y personas. La entrada de futuros reproductores en la granja es uno de los principales riesgos cuando hablamos de esta enfermedad, debiendo asegurarnos de que las mismas son negativas. Al mismo tiempo las condiciones de aclimatación y cuarentena tanto de las cerdas y verracos de renuevo exterior como de auto renuevo son críticas para la estabilidad de nuestras granjas frente al virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino. El virus se detecta hasta 165 días después de la infección.
RINITIS ATRÓFICA	2 a 3 días	La Bordetella bronchiseptica tiene como principales transmisores a los propios cerdos (reproductoras, lechones, cerdos de engorde y cerditas de renuevo), y la Pasteurella multocida, además amplía sus posibilidades de diseminación a otras especies animales como ratas, gatos, perros, pájaros, pollos, ovejas, cabras, vacuno, equino; e incluso a las personas (zoonosis) Se considera clave en el origen y/o diseminación

AGENTE INFECCIOSO- ENFERMEDAD	PERIODO INCUBACIÓN	OBSERVACIONES
		de la rinitis atrófica el efectivo de cerditas jóvenes de renuevo, quienes son activas diseminadoras de ambas bacterias. El ciclo de la infección puede ser mantenido en una granja en el tiempo por un grupo muy reducido de cerditas y/o reproductoras portadoras, en las cuales las bacterias se localizan tanto en tonsilas como en el intestino.
ROTAVIRUS	1 a 4 días	A, B, C, E y H
SALMONELOSIS	3 a 7 días	La entrada de reproductoras y lechones positivos portadores inaparentes son la principal vía de entrada a las granjas, así como camiones y calzado contaminado. Los roedores, perros, gatos y pájaros son reservorios de la infección o principales vías de contaminación del agua y pienso.
SARNA – Sarcptes scabie	24 horas	El prurito ocurre entre 2-11 semanas posterior a la infección. Su multiplicación solamente puede producirse dentro del hospedador con un ciclo biológico de 14-15 días.
STAPHYLOCOCCUS SPP	24-48 horas	
STREPTOCOCCUS SUIS	Pocas horas a varios días.	La transmisión de cepas virulentas tiene su origen en animales portadores sanos inaparentes.
VIRUELA PORCINA	4 a 14 días	

TABLA 3. Epidemiología en base a periodo de incubación en porcino.

NUTRICIÓN – SANIDAD – SOSTENIBILIDAD

La alimentación dentro de la producción en nuestras granjas porcinas, estimamos en estos momentos que supone entre 70-75% de los costes de producción, lo que sin duda es el principal pilar económico y por lo tanto de la sostenibilidad. Con una correcta nutrición podemos desarrollar el potencial genético de rendimientos productivos en nuestros cerdos, al mismo tiempo que con una situación sanitaria controlada seremos capaces de que nuestros programas de alimentación sean todo lo eficientes que esperamos de ellos. Dicho de otra manera, cuanto mejor sea la sanidad de una granja, más rentable será la nutrición, y cuanto más adaptemos los piensos a la sanidad de la granja, mejor será nuestro coste de producción. Por lo tanto sanidad y nutrición siendo dos de los pilares fundamentales de la producción porcina, van ligados directamente en nuestro quehacer diario en las granjas, trabajando hoy en base a la nutrición de precisión y reducción del uso de antibióticos para minimizar las resistencias antimicrobianas. Los estudios sobre las necesidades nutricionales están relacionados sobre todo con institutos de investigación tanto en Universidades como empresas privadas que han realizado sus trabajos en estaciones experimentales sobre cerdos sanos, por lo que en la práctica se obvian los requerimientos que el cerdo precisa para cubrir su actividad inmunitaria.

Además, trabajamos con poblaciones dentro de las cuales ni todos están sanos, ni todos están infectados y/o enfermos. Por ello, partimos de parámetros que tienen que tener una distribución normal a efectos de poder valorarlos y poder aplicar el mejor programa de nutrición adaptado a sus condiciones sanitarias. Desde hace tiempo se conocen las correlaciones de muchos procesos infecciosos con sus repercusiones económicas negativas derivadas de penalizaciones en los parámetros productivos (ganancia media diaria, índice de conversión, tasa de colas, decomisos, gasto terapéutico, morbilidad y mortalidad); pero las complejas interacciones entre el sistema inmune y su impacto sobre otros mecanismos fisiológicos (inmuno-fisiología) del sistema nervioso central, endocrino y cardiovascular son de conocimiento más reciente.

En homeostasis el sistema inmunológico tiene un consumo muy modesto de recursos orgánicos, mientras que cuando se activa por problemas sanitarios, vacunaciones, problemas ambientales y de manejo, parte de la energía y otros nutrientes se derivan desde la producción

(carne, leche, lechones...) a la respuesta inmunitaria. Ello implica un aumento de las necesidades energéticas de mantenimiento por disfunción de las mitocondrias derivado de su capacidad de producir ATP para mantener la homeostasis, al mismo tiempo que aumenta la fosforilación oxidativa por un aumento de citoquinas proinflamatorias. Un sistema inmune activado va a afectar de forma adversa a los rendimientos productivos del animal como consecuencia de la elevación del metabolismo basal con incremento del catabolismo muscular (proteolisis), gluconeogénesis, aumento de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, aumento de la excreción de nitrógeno, inhibición de la síntesis de hormonas anabólicas.

La respuesta metabólica del organismo a un agente infeccioso incluye dos categorías:

- a) Inespecífica o inmediata (respuesta de fase aguda) con liberación de lisozima, macrófagos, neutrófilos y hormonas inmuno-reguladoras.
- b) Específicas a través de mediadores proteicos llamadas citoquinas (interleukinas, INFs, quimiocinas y factores del crecimiento), que activan componentes humorales (anticuerpos) y celulares células fagocitarias).

De esta forma, no solamente se verán afectadas las necesidades nutricionales de forma lineal según la caída del consumo, sino que debemos destacar una partición de nutrientes. Así, la producción de citoquinas produce en el organismo un aumento de la glicogénesis, menor utilización de azúcar muscular, disminución de la motilidad gástrica y disminución del apetito. La actividad inmunológica reduce la capacidad de deposición proteica de forma que, si según genéticas su potencial de deposición diaria varía, las exigencias de aminoácidos también serán variables.

Debemos considerar que, a partir de un cierto nivel de inclusión, los animales con su sistema inmune activado no responden más al aumento de ingestión de lisina y no pueden depositarla por su menor potencial, derivado del anabolismo muscular. Se sabe que hay una relación cuadrática entre el nivel de lisina y el nivel de activación del sistema inmune sobre la ganancia media diaria y eficacia alimenticia. De esta forma, cerdos con su sistema inmune poco activado responden me-

jor al incremento de niveles de lisina, no por una mayor eficacia en la utilización de los aminoácidos o energía de la dieta, sino por un mejor potencial de deposición proteica en relación con los cerdos con patologías infecciosas (sistema inmune activado).

El coste nutricional de la respuesta inmune derivada de desafíos infecciosos es muy superior al que supone la aplicación de programas de vacunación. Así, por ejemplo, está demostrado que en las infecciones por virus de Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino se reduce la digestibilidad, la deposición proteica y por tanto la eficiencia alimenticia, estimándose pérdidas en cerdos de engorde de 6,14-12,85 \$/cerdo (Gabler, N 2015). En este estudio demuestran que los procesos inflamatorios reducen la digestibilidad total aparente de la materia orgánica, energía y nitrógeno, durando dicha penalización hasta 70 días posteriores a la infección.

NUTRICIÓN – INMUNIDAD - SALUD

Un animal bien nutrido es un animal más sano, tanto directamente por su buen equilibrio metabólico (homeostasis - homeorresis), como indirectamente por su mejor capacidad de responder a los desafíos infecciosos. Me centro en los componentes nutricionales de las dietas que van a intervenir en la modulación y no tanto en la respuesta inmunitaria.

Los nutrientes que modulan la respuesta inmune los podemos agrupar de forma escueta y directa en la siguiente lista:

- Proteína
- Aminoácidos
- Nucleótidos
- Vitaminas
- Minerales
- Ácidos grasos
- Otros: factores anti nutricionales, grasas oxidadas y micotoxinas

1. **PROTEÍNA:** las deficiencias de proteína comprometen la respuesta inmunológica. Recordemos la importancia de las inmunoglobulinas del calostro en los primeros días de vida.
2. **AMINOÁCIDOS:** prestamos atención a la glutamina que es un combustible celular, sobre todo para macrófagos y enterocitos, y por lo tanto esencial en la replicación celular.
3. **NUCLEÓTIDOS:** ayudan a la proliferación de los linfocitos como base de la respuesta inmune e intervienen de forma activa en la replicación celular.
4. **VITAMINAS:** aquí quiero destacar, sobre todo:
 - a. **Vitamina A:** su deficiencia determina una reducción en la producción de defensinas a nivel intestinal.
 - b. **Vitamina D:** interviene en la diferenciación de varios tipos celulares y propiedades inmunoregulatoras, principalmente en la inmunidad innata. Regula la diferenciación de linfocitos, macrófagos y células Killer. Esta vitamina está tomando mucho interés actualmente en la modulación inmunitaria en porcino.
 - c. **Vitamina E:** modula la respuesta inflamatoria interviniendo en la producción de prostaglandinas, además del stress oxidativo y por lo tanto el daño celular originado por las deficiencias de oxígeno disponible.
 - d. **Complejo B:**
 - i. **Vitamina B1** – participa en el Ciclo de Krebs.
 - ii. **Vitamina B2** – actúa en el stress oxidativo.
 - iii. **Vitamina B6 y Vitamina B12** – modulación del sistema inmunológico.
 - e. **Vitamina C:** aumenta la capacidad linfoproliferativa.
5. **MINERALES.** Los que intervienen de forma más directa son:

- a. Hierro: por su efecto positivo sobre la prevención de la anemia en lechones recién nacidos. Considerar también que un exceso determina un mayor riesgo de infecciones.
 - b. Cobre: influye en la respuesta inflamatoria, en la producción de interleukina L1, y es un componente de la ceruloplasmina.
 - c. Zinc: es prioritario para la síntesis de colágeno. Importante para la activación de la timulina, necesaria para el desarrollo del timo (timocitos).
 - d. Selenio: va ligado a la vitamina E como nutriente antioxidante.
6. **ÁCIDOS GRASOS:** principalmente los ácidos grasos omega 3 que tienen un efecto regulador de los procesos inflamatorios (EPA-DHA).
7. **OTROS:** aquí considero aquellos factores nutricionales incluidos en las dietas que interfieren la respuesta inmune, y que de forma resumida los agrupo en:
- i. Factores antinutricionales de ciertas materias primas (alcaloides...)
 - ii. Grasas oxidadas: por sus radicales libre que afectan a la respuesta inmune.
 - iii. Micotoxinas: inmunosupresión por algunas e inmunoestimulación por exceso de otras (Aflatoxinas, DON, T2, Zearaleona).

Las recomendaciones nutricionales generales, las especificaciones y programas de alimentación pueden no ser las óptimas para diferentes granjas en diferentes momentos y circunstancias sanitarias. Con ello, la interacción nutrición – sanidad es esencial a la hora de considerar y realizar un plan nutricional y llevar a cabo estrategias de alimentación de precisión, bien para adaptarla a la sanidad de los animales, bien para mejorar su capacidad de respuesta inmunitaria en caso de procesos infecciosos derivados de problemas en las medidas de bioseguridad. Para ello considero que debemos tener en cuenta en cada fase productiva una serie de datos que de forma breve voy a reflejar en la siguiente tabla, centrados en la interacción ciencia - práctica:

FASE PRODUCTIVA (Base Genética)	IMPORTANTE A CONSIDERAR	PREGUNTAS
REPRODUCTORAS	Distribución censo por ciclos Porcentaje de renuevo Porcentaje de mortalidad Prolificidad Destetados vivos Condición corporal al parto Condición corporal al destete Peso lechón al nacimiento Fertilidad por ciclos Días no productivos Intervalo destete cubrición Nulíparas: edad, peso a cubrición y grasa dorsal Dietas de renuevo	Duración de la lactación Consumo pienso cerda/día Pico consumo en lactación Plano nutricional Comidas diarias Presentación del pienso Densidad de piensos Tipos de comederos Tipos de bebederos Condición piel y pelo Calidad y cantidad de agua
<u>LECHONES</u>	Apariencia física (piel, pelo) Actividad social de lechones Actividad sobre comederos Actividad sobre bebederos Plan nutricional por edad – peso y consumos Consumo semanal postdestete Presentación piensos (Harina, Granulado o Papilla)	Tipo comedero Tipo bebedero Acceso al agua – caudal Sistema ventilación Condiciones climáticas Porcentaje de colas: manejo Densidades y lotes Porcentaje de mortalidad
<u>ENGORDE</u>	Potencial genético Deposición proteica de crecimiento Consumo medio diario Apariencia física de cerdos Actividad del lote, sobre comederos y bebederos Fases de piensos por edad, peso y consumos Presentación del pienso	Tipo de comedero Tipo de bebedero Acceso al agua Condiciones climáticas Densidades y lotes Lote retrasados y enfermos Porcentaje de mortalidad y momento de las bajas.

TABLA 4. Interacción bioseguridad con sanidad en diferentes fases productivas.

Dentro de los programas nutricionales que debemos diseñar para tratar de tener sinergias positivas entre la nutrición y la sanidad de nuestras granjas para optimizar los rendimientos productivos y velar por la

sostenibilidad de nuestras granjas, podemos clasificarlos en tres grupos de respuestas nutricionales, como son:

1. AUMENTO DE LA CAPACIDAD DE RESPUESTA ante agresiones patológicas, analizando las fuentes energéticas, antioxidantes y ácidos omega-3...
2. PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES ➔
 - a. Dietas digestibles
 - b. Ausencia de factores anti nutricionales y sustancias indeseables
 - c. Minimizar las contaminaciones microbianas y fúngicas de pienso y agua
 - d. Equilibrio vitamínico y mineral
 - e. Presentación física del pienso y tamaño de partículas
 - f. Reducción de polisacáridos no amiláceos
 - g. Alimentación líquida y / o piensos fermentados
 - h. Ácidos orgánicos, enzimas y ácidos grasos de cadena media.
3. AUMENTO DE RESISTENCIA A ENFERMEDADES ➔
 - a. Manano oligosacáridos (MOS)
 - b. Inmunomoduladores
 - c. Proteína de plasma
 - d. Harina de huevo con inmunoglobulinas
 - e. Probióticos, prebióticos y simbióticos...

NUTRICIÓN – PRODUCCIÓN - SOSTENIBILIDAD

La nutrición puede inducir cambios agudos y crónicos en el área reproductiva de las cerdas (Foxcroft et al 1997). Está bien documentado como la nutrición de las cerdas gestantes tiene un impacto importante en la producción lechera. Las cerdas grasas a parto tienen un consumo de pienso voluntario inferior durante la lactación, resultando en una

excesiva pérdida de peso derivada de tejidos corporales (grasa y músculo) al destete.

La ganancia y pérdida de peso durante la gestación y lactación respectivamente es de todos conocido como repercute de forma directa sobre los parámetros reproductivos.

La pérdida de peso durante la lactación tiene un efecto cuadrático ($P < 0.01$) en el intervalo destete cubrición (IDC), en la fertilidad y fertilidad de siguientes partos.

Dentro de la adecuada condición corporal de las cerdas valoramos conjuntamente su valor de grasa dorsal y de músculo, teniendo este segundo gran valor en las cerdas magras que tenemos actualmente en nuestras granjas.

Dentro de las reservas grasas disponemos de mucha más información, por lo que voy a apuntar algunos datos sobre el metabolismo proteico de las reproductoras. El exceso de aminoácidos en las dietas normalmente no se almacena en el cuerpo, y se pierden mediante un proceso oxidativo irremediable en forma de metabolitos nitrogenados. Así los aminoácidos deben ser suplementados diariamente en la dieta. Estos son el soporte del crecimiento fetal y de la producción lechera.

Los requerimientos de aminoácidos en cerdas gestantes son mayores en cerdas jóvenes que en adultas, al tiempo que las necesidades de los mismos varían a lo largo de la gestación. Sirva de ejemplo como las necesidades diarias de lisina son de 6.83 y 15.26 gramos durante los primeros 70 días de gestación y entre estos y el momento del parto respectivamente. Decir también como, además de que la lisina es el aminoácido limitante, la arginina juega un papel esencial en el desarrollo fetal (el líquido amniótico tiene de 4-6 mM de dicho aminoácido).

Los requerimientos de aminoácidos en cerdas lactantes están directamente orientados a la síntesis de proteína de la leche de la cerda que contiene 5.25 % en cerdas adultas, siendo una composición constante en la segunda y tercera semana de lactación.

La producción lechera está directamente correlacionada con el peso de la camada al destete. Al mismo tiempo el incremento del tejido mamario se ve afectado por la ingesta de aminoácidos y energía durante la lactación.

Debemos tener muy en cuenta que la producción lechera no se ve afectada por restricciones moderadas de proteína, ya que las cerdas son capaces de movilizar reservas proteicas (especialmente proteínas de la musculatura esquelética), para cubrir las necesidades de aminoácidos para la síntesis proteica láctea, lo que determina peores datos reproductivos en el siguiente ciclo. En estos casos los aminoácidos más a tener en cuenta son la lisina, treonina y valina.

Los requerimientos vitamínicos y minerales de nuestras cerdas actuales son esenciales, y sus deficiencias nos crean además de pérdidas de productividad a veces difícilmente cuantificables, ciertos problemas sobre la salud de las reproductoras. También repasaremos las funciones de cada uno de los minerales y vitaminas esenciales en la nutrición de la cerda, ya que considero que los micronutrientes, como venimos diciendo, juegan un papel crítico en la sanidad – sostenibilidad de nuestras granjas. La gran mayoría de las estimaciones sobre las necesidades de minerales están basadas en datos empíricos sobre estudios de investigación. He revisado 533 publicaciones de la literatura científica sobre necesidades de minerales. En muchas ocasiones el estudio de necesidades no ha tenido en consideración la biodisponibilidad de las fuentes minerales. Los requerimientos deben haber obviamente cambiado en los últimos veinte años por la mejora genética, condiciones ambientales y sanitarias de las explotaciones actuales donde los consumos diarios y consumos para reponer un kilo de carne se han reducido ostensiblemente, lo que sin duda ha sido muy positivo a la hora de reducir la excreción de nutrientes y la sostenibilidad medioambiental.

En términos globales el contenido mineral de las dietas en estas dos décadas se ha visto aumentado en niveles de zinc y selenio, habiéndose reducido en los de iodo y cobalto.

Determinamos dos grandes grupos de minerales en la nutrición porcina:

- a. Macrominerales: calcio, fósforo, sodio y cloro.
- b. Microminerales: hierro, cobre, zinc, manganeso, selenio, yodo, cobalto y cromo (no permitido en la normativa europea).

CALCIO

- La mayoría del calcio del cerdo está en su esqueleto (99%).

- Necesario para desarrollo óseo - esquelético, contracción muscular, funcionalidad nerviosa y sistema circulatorio.
- Los cereales y proteínas vegetales tienen bajos niveles de calcio.
- Las deficiencias originan problemas locomotores, nerviosos y musculares.
- El exceso de calcio reduce la disponibilidad de zinc y produce descensos significativos de consumo de alimentos con retraso de crecimiento.

FÓSFORO

- La mayoría del fósforo del cuerpo está en el esqueleto (80%).
- Envuelto en el desarrollo óseo - esquelético, nervioso y metabolismo energético.
- Los cereales y proteínas vegetales son deficientes en fósforo, teniendo dos terceras partes del mismo en forma de fitatos.
- La deficiencia provoca desmineralización (problemas de aplomos) y deficiente crecimiento.

SODIO-CLORO

- Relacionados con el mantenimiento de la presión osmótica en los fluidos corporales (equilibrio electrolítico). El sodio interviene en el sistema nervioso y el cloro en la producción de clorhídrico a nivel estomacal.
- Los cereales y proteínas vegetales son deficientes en ambos minerales.
- Su deficiencia provoca depresión del consumo y del crecimiento.
- El exceso de sodio provoca intoxicaciones por deprivación de agua con signos nerviosos y muerte.

HIERRO

- Es el micro mineral más abundante en el cuerpo del cerdo, formando el 60% de la hemoglobina.
- Necesario para muchas reacciones celulares redox y la inmunidad.

- Antagonista con la absorción del cobre.
- Las materias primas de origen vegetal y animal (excepto los productos lácteos) son ricas en hierro.
- Su deficiencia determina cuadros de anemia, pérdida de apetito, letargia, disnea, diarrea, palidez de mucosas y mortalidad.

COBRE

- Relacionado con enzimas necesarias para el transporte y metabolismo del hierro, formación de colágeno, melanina e integridad del sistema nervioso.
- Necesario para la integridad de la mucosa intestinal y el crecimiento de los tejidos. Protege los tejidos corporales del estrés oxidativo e interviene en el estatus inmunitario del lechón.
- Determina parte del olor característico de las heces.
- Antagonismo con elevados niveles de zinc. El exceso de molibdeno reduce la retención de cobre. El exceso de cobre reduce la retención de fósforo, aumenta la insaturación de grasa de cobertura, acumulándose en hígado y riñones.
- Los cereales, leguminosas y productos lácteos son pobres en cobre.

ZINC

- Necesario para la replicación celular, desarrollo de huesos más cartílagos y desarrollo de la inmunidad (fagocitosis celular).
- Interviene en la regulación del apetito y es antagónico con niveles altos de calcio.
- Los subproductos de cereales son una buena fuente de zinc.
- La deficiencia de zinc determina retraso del crecimiento, dermatitis, mala calidad del pelo y problemas reproductivos.

MANGANESO

- Dicho mineral está distribuido en bajas concentraciones en los tejidos corporales.

- Interviene en actividades enzimáticas, crecimiento óseo, metabolismo de lípidos e hidratos de carbono; así como en la funcionalidad reproductiva tanto de hembras como de machos.
- Interacciona con el sistema inmunitario a nivel de neutrófilos y macrófagos.
- Mejora el rendimiento de la canal.

SELENIO

- Importante rol en la producción enzimática del organismo.
- Interviene en el sistema inmunitario con efecto antiinflamatorio y antioxidante.
- Influye en la maduración espermática y por lo tanto en la fertilidad.
- Efectos tóxicos agudos a partir de 20 ppm y por acumulación de 10 ppm.

YODO

- El contenido en piensos es muy variable.
- Su deficiencia determina problemas de bocio y fallos reproductivos.

COBALTO

- Participa en el metabolismo como componente de la vitamina B12.

Dentro de la nutrición mineral y en base a optimizar los requerimientos de oligoelementos, respetando al máximo el medio ambiente, tenemos la opción de incorporar los minerales en formas orgánicas en vez de inorgánicas, con las siguientes ventajas ya demostradas:

1. Previenen la acumulación de radicales libres.
2. Reducen las reacciones de oxidación-reducción (Fe, Cu, Zn, Se) aumentando la longevidad de las cerdas reproductoras, evitando las muertes súbitas de los lechones posterior al destete.
3. Reducen los nacidos muertos y el splay-legg (Se).
4. Mejora del sistema inmunitario, de la respuesta hemo aglutinante y de la actividad fagocitaria.

5. Reducen la incidencia de síndrome MMA, aumentando la producción lechera.
6. Reducen la contaminación ambiental por la mayor biodisponibilidad de la fuente mineral.
7. Mejor calidad seminal.
8. Mejora la calidad de canal (menos PSE, DFD) y mejor color de carne.

Dentro de la nutrición vitamínica y su interacción con la sanidad en ganado porcino , debemos partir de que en los últimos años el progreso genético con mejores índices de conversión y los problemas sanitarios que activan el sistema inmune ; están condicionando este ámbito de la nutrición, debiendo adaptar sus requerimientos a la capacidad de ingesta voluntaria de las genéticas modernas y su impacto sobre el desarrollo del sistema inmune y recuperación tras procesos sanitarios o stress ambiental (stress térmico característico en animales con un sistema de termorregulación deficiente). Empezamos con la clasificación de las vitaminas:

a) VITAMINAS LIPOSOLUBLES

- a. VITAMINA A
- b. VITAMINA D
- c. VITAMINA E
- d. VITAMINA K

b) VITAMINAS HIDROSOLUBLES

- a. VITAMINA B1 (TIAMINA)
- b. VITAMINA B2 (RIBOFLAVINA)
- c. VITAMINA B3 (NIACINA)
- d. VITAMINA B5 (ACIDO PANTOTÉNICO)
- e. VITAMINA B6 (PIRIDOXINA)
- f. VITAMINA B12 (CIANOCOBALAMINA)

g. VITAMINA C (ACIDO L-ASCÓRBICO)

h. VITAMINA H (BIOTINA)

i. ÁCIDO FÓLICO (FOLACINA)

VITAMINA A

- Retinol – alcohol insaturado de color amarillo muy susceptible a la oxidación.
- 1 mg retinol equivale a 3.333 UI de vitamina A.
- Se absorbe en duodeno y se acumula el 90% en el hígado.
- Interviene en la visión (rodopsina), formación-protección y actividad secretora de la piel y de las mucosas. Relacionada con la producción de corticoides en las glándulas adrenales, por lo que actúa en la resistencia a las enfermedades, sobre todo del tracto respiratorio. Esencial para el mantenimiento de la fisiología reproductiva y desarrollo fetal con menor mortalidad embrionaria y mejor peso al destete. Posible función antioxidante interaccionando la vitamina A con el beta-caroteno.
- Las deficiencias provocan infertilidad, abortos, nacidos muertos, débiles y ciegos.

VITAMINA D

- Colecalciferol (D3) y ergo calciferol (D2) – 1 mg de coilecalciferol equivale a 40.000 UI de Vitamina D. Se puede formar la vitamina D3 a partir del 7-dehidrocolesterol y del ergosterol de origen vegetal.
- Se absorbe en el intestino delgado en la fase micelar y se transporta por la sangre hasta el hígado donde se convierte en 25-hidroxicolecalciferol, que es la forma biológicamente activa, distribuyéndose a los órganos diana (intestino y huesos).
- Interviene en el metabolismo del calcio y el fósforo, regulando la formación de la matriz orgánica del esqueleto óseo. Produce ARN mensajero y modula la absorción del magnesio. En estos últimos años se ha relacionado con la calidad de la carne en cuanto a la mayor retención de agua y la estabilidad del color durante su almacenamiento.

- Su deficiencia provoca disminución en la ganancia media diaria y problemas de osificación con defectos de aplomos.

VITAMINA E

- Núcleo hidroquinona o anillo cromanol unido a una cadena isoprenoide que si está saturada es un tocoferol y si está insaturada es un tocotrienol. Conocemos cuatro formas naturales de tocoferoles y otras cuatro de tocotrienoles con actividad Vitamina E (alfa, beta, delta y gamma). La forma sintética se conoce como dl-alfa-tocoferol, que es una mezcla en la misma proporción de isómeros R y S. La mayor actividad está en el isómero alfa, seguido del beta. 1 mg de acetato de dl-alfa tocoferol equivale a 1 UI.
- Se absorbe en el intestino por acción de las esterasas, incorporándose dentro de los quilomicrones, vehiculándose en la linfa a través de lipoproteínas. La absorción aumenta con la incorporación de grasa en la ración, en particular de triglicéridos de cadena media. Existe una relación directa entre la ingesta y la concentración en los tejidos.
- Permite mantener la integridad estructural de las membranas, el funcionamiento del sistema reproductor, muscular, circulatorio, nervioso e incluso actúa sobre la actividad del sistema inmune. Esto es debido a su actividad antioxidante a nivel de los ácidos grasos poliinsaturados que constituyen los fosfolípidos de membrana.
- Su deficiencia provoca problemas de fertilidad, nacidos muertos, síndrome MMA, debilidad muscular, degeneración muscular, hepatitis, decoloración del tejido adiposo, edema e incluso muerte súbita.

VITAMINA K

- La vitamina K (menadiona) es de síntesis, con apariencia de aceite viscoso y amarillento. Grupo quinona con dos compuestos naturales como son la filoquinona (K1) y la menaquinona (K2)- esta se sintetiza por bacterias del aparato digestivo.
- Todas las formas se absorben en el intestino delgado y se convierten en el hígado.
- Necesaria para la síntesis de protrombina con papel en la coagulación sanguínea. Podría estar relacionada con el metabolismo del calcio.
- Su deficiencia retrasa el tiempo de coagulación de la sangre y produce anemia. Existen agentes con actividad anti vitamina K como

son el dicumarol, algunas micotoxinas y algunos agentes antimicrobianos.

VITAMINA LIPOSOLUBLE	MATERIA PRIMA	CONTENIDO (mg/Kg)
VITAMINA A	ORIGEN ANIMAL	Elevada cantidad
	ORIGEN VEGETAL	En forma provitamina
VITAMINA D3	ORIGEN ANIMAL	Baja cantidad
	ORIGEN VEGETAL	No se encuentra
VITAMINA E	ORIGEN VEGETAL	Muy abundante
	CEBADA	35-40
	SOJA INTEGRAL	50
	TORTA DE SOJA	10
VITAMINA K	ALFALFA DESHIDRATA	10
	CEREALES	0.2-0.3
	HARINA PESCADO	2

TABLA 5. Contenido de vitaminas liposolubles en diferentes materias primas.

VITAMINA B1

- Molécula de pirimidina unida a otra de tiazol por un grupo metilo. Muy soluble en agua y sensible a los álcalis.
- Se absorbe a nivel del duodeno y se concentra en el hígado (reservas que se gastan rápidamente) y a nivel tisular (donde persiste hasta dos meses).
- Esencial en la síntesis de coenzima A, de la ribosa para la formación de los nucleótidos y en la síntesis de valina. Interviene en la fisiología del sistema nervioso participando en la formación de los neurotransmisores y en el transporte de sodio; además de participar en los procesos de obtención de la energía por la neurona.
- Su deficiencia provoca síntomas inespecíficos como anorexia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, disfunción del sistema nervioso y muerte súbita por paro cardíaco. También puede verse afectada la lipogénesis.

VITAMINA B2

- Núcleo de dimetil isoaloxacina combinado con ribitol. Sustancia de color amarillenta estable al calor. En solución acuosa es sensible a la luz visible y ultravioleta (atención en alimentación líquida).

- La mayor parte se acumula en el hígado. El flujo uterino durante las primeras semanas de gestación contiene una elevada concentración de riboflavina.
- La riboflavina se combina con el ácido fosfórico para formar dos coenzimas- flavoproteínas (FMN y FAD) involucradas en el metabolismo de los hidratos de carbono. Participa en procesos de oxidación de aminoácidos y ácidos grasos.
- Los síntomas de su deficiencia son inespecíficos como anorexia, retraso del crecimiento, vómitos, dermatitis, alopecia y trastornos reproductivos (anestros, pérdidas embrionarias, nacidos débiles, partos prematuros y camadas sin pelo).

VITAMINA B3

- Ácido piridín 3-carboxílico que se transforma en nicotinamina que es la forma realmente activa, también conocida como vitamina PP (pelagra). El cerdo puede transformar el triptófano en ácido nicotínico con una baja eficacia (50 mg Triptófano produce 1 mg de nicotina).
- Se absorbe en el estómago e intestino delgado. Su transporte se realiza asociado a los hematíes, distribuyéndose preferentemente en el hígado, riñón y tejido adiposo; donde no se almacena y si se elimina vía orina.
- Forma parte del NAD y NADP que tienen funciones esenciales en las reacciones de oxidación – reducción, aporte de energía a nivel celular para la glicólisis y ciclo de Krebs.
- Su deficiencia determina dermatitis, pérdida de pelo, úlceras necróticas y en ocasiones diarreas.

VITAMINA B5

- Amina del ácido pantoico con la beta alanina. Se comercializa como pantotenato cálcico del isómero d que tiene una actividad equivalente al 92% de la forma libre. La forma dl solo tiene una actividad del 46 %.
- Esta vitamina forma parte de la coenzima A y de la proteína portadora de los grupos acilo que participa en la síntesis de los ácidos grasos.

- Su deficiencia provoca síntomas inespecíficos como anorexia, trastornos de piel, depresión sistema inmune, hígado graso, hemorragias, hipertrofia glándulas adrenales, atrofia ovárica-útero además de sintomatología nerviosa conocida como “paso de oca”.

VITAMINA HIDROSOLUBLE	MATERIA PRIMA	CONTENIDO (mg/Kg)
<i>VITAMINA B1 TIAMINA</i>	CEREALES SALVADO TRIGO SOJA INTEGRAL GUISANTES	3-6 7-20 7 2
<i>VITAMINA B2 RIBOFLAVINA</i>	CEREALES SORGO – ARROZ SALVADO TRIGO HARINA GIRASOL SOJA INTEGRAL HARINA PESCADO SUERO LACTEO	1.0-1.4 4 3 7 2.6 5-10 28
<i>VITAMINA B3 NIACINA</i>	MAÍZ TRIGO SALVADO TRIGO SOJA GIRASOL HARINA PESCADO	20 60 300 20-60 200 50-150
<i>VITAMINA B5 ACIDO PANTOTÉNICO</i>	CEREALES SALVADO TRIGO GIRASOL GUISANTE ALFALFA HARINA PESCADO	10 18-30 10 5 30 10-20
<i>VITAMINA B6 PIRIDOXINA</i>	MAÍZ CEBADA – SORGO HARINA PESCADO	6 3 4
<i>VITAMINA B12 CIANOCOBALAMINA</i>	SUERO LACTEO HARINA PESCADO	10 ug/Kg 500 ug/Kg
ACIDO FÓLICO	CEREALES SALVADO TRIGO HABA SOJA HARINA PESCADO	0.4 1.8 3.5 0.2-1.0
BIOTINA	CEREALES LEGUMINOSAS	0.1-0.2 Elevada cantidad

TABLA 6. Contenido en vitaminas hidrosolubles en diferentes materias primas.

VITAMINA B6

- Estructura 3-hidroxi-2-metilpiridina con tres formas químicas (alcohol, aldehído y amina). Su principal forma activa es el fosfato de piridoxal que es estable a ácidos, álcalis y calor; pero sensible a la exposición de la luz.
- Se absorbe en el intestino delgado trasportándose al hígado y excretándose por la orina. Posibles pérdidas por granulación y almacenamiento del pienso.
- Participa como coenzima en el metabolismo de los aminoácidos y en la conversión del triptófano en niacina, la formación de epinefrina y norepinefrina a partir de fenilalanina y tirosina. También interviene en la trans metilación de la metionina incorporando hierro al grupo hemo de la hemoglobina y mioglobina. Se conoce su papel en la conversión del ácido linoleico a ácido araquidónico y en la formación de anticuerpos.
- Su deficiencia provoca síntomas inespecíficos como anorexia, pérdida de peso, dermatitis y anemia.

VITAMINA B12

- Incluye un núcleo corina con un átomo de cobalto en el centro, que unido a un grupo cianuro forma la cianocobalamina.
- Se absorbe en el íleon, influyendo negativamente en la misma las deficiencias de piridoxina, hierro y elevados contenidos en taninos.
- Interviene en el metabolismo de los ácidos nucleicos (purina y pirimidina), en la formación de la metionina y ácido fólico, así como en la síntesis de proteína a partir de aminoácidos y en el metabolismo de las grasas e hidratos de carbono. También interviene en la integridad del sistema nervioso y en la síntesis de los hematíes.
- Su deficiencia provoca dermatitis, retraso del crecimiento, anemia, incoordinación nerviosa en los miembros posteriores y mortalidad.

VITAMINA C

- Existen dos formas: la reducida (L-ascórbico) y la oxidada (L-dehidroascórbico). Vitamina muy sensible a la oxidación.
- Se absorbe con alta eficacia (80%) en el intestino delgado, pudiendo el cerdo sintetizarla a partir de la glucosa hepática. Se distribuye a

nivel de cerebro, glándulas adrenales, cuerpo lúteo ovárico, testículos y leucocitos.

- Interviene en reacciones de oxidación-reducción, en la síntesis de glucógeno y de carnitina. Interviene en el metabolismo de ácidos grasos, síntesis de adrenalina y esteroides antiinflamatorios, producción de anticuerpos y fagocitación de leucocitos. Tiene propiedades quelantes con algunos metales. Influye en la calidad de la carne resultando esencial en la formación de ácido láctico y mayor retención de agua.
- Su deficiencia provoca alteraciones en la estructura del colágeno con presencia de edemas, emaciación, bajo peso de lechones al nacimiento, reducción de la motilidad espermática y aumento de formas anormales. Implicada en cuadros de síndrome de ombligo sangrante.

VITAMINA H

- Ácido 2-ceto-3,4 imidazolido-2-tetrahidrotiofeno-n-valerico que incluye un átomo de azufre, un grupo carboxilo y tres átomos asimétricos.
- La avidina de la clara de huevo cruda y algunos microorganismos actúan impidiendo su absorción.
- Interviene en el metabolismo de las proteínas, lípidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos. Participa en la síntesis de aminoácidos no esenciales a partir de hidratos de carbono y juega un papel esencial en la síntesis de ácidos grasos. También conocida como coenzima R.
- Su deficiencia provoca retrasos de crecimiento, peor conversión y fertilidad, menor peso de los lechones al nacimiento, dermatitis, alopecia y alteraciones en pezuñas.

ÁCIDO FÓLICO

- Ácido monopteroilglutámico. Diferentes compuestos derivados del ácido fólico tienen actividad vitamínica, como son la folacina, folato y ácido fólico. Muy sensible al calor.
- Se absorbe en duodeno y yeyuno.
- Interviene como coenzima en procesos de inter conversión de aminoácidos en la síntesis de ácidos nucleicos, síntesis proteica y divi-

sión celular. Su metabolismo está directamente relacionado con el de la vitamina B12, vitamina C y colina.

- Su deficiencia provoca anemia y retraso del crecimiento.

NUTRICIÓN HÍDRICA – SANIDAD - SOSTENIBILIDAD

Como regla de base en nutrición porcina, partimos de que las necesidades de nutrientes van disminuyendo con la edad, no siendo del todo cierto a nivel absoluto con el nutriente que más se ingiere en cantidad, es decir, el agua (H₂O). Es así como las cerdas reproductoras, que son los animales de mayor peso-edad de una granja, tienen de forma individual las mayores necesidades de consumo de agua al día. Estimamos un consumo diario del 10% del peso vivo de los cerdos en producción. De esta forma para calcular el consumo por cada 100 reproductoras y día tendremos, incluyendo todos los ciclos productivos (renuevo, gestantes, vacías y lactantes), un total de 2.000 litros, solamente para el efectivo reproductor. De esta forma las necesidades de agua en las cerdas reproductoras en condiciones de termoneutralidad, que varían levemente según genéticas y niveles de nutrientes, podemos estimarlas en una media de:

Por individuo	RENUEVO	GESTANTES	LACTANTES	VERRACOS
Litros/ día	10-15	15-20	20-35	15-20

A nadie se nos pasa por alto que el agua es el primer constituyente del organismo, suponiendo entre 75-80 % del músculo y sobre el 50-55 % del peso vivo de una cerda reproductora. El mayor impacto de un deficiente consumo de agua en reproductoras está en la fase de lactación, derivado de una elevada pérdida de condición corporal ligada a una pérdida de agua, con alteración del equilibrio ácido – base, producción lechera y regulación del apetito. Es conocido como que un solo día que la cerda no consume agua durante las primeras dos semanas de lactación dará lugar a una mayor probabilidad de ser eliminadas por baja producción. La interacción agua – sanidad es directa.

La leche de la cerda tiene un 80% de agua, por lo que es esencial asegurar un consumo constante de agua en lactación para obtener la mayor producción de leche y por lo tanto el mejor peso de la camada al destete. Cada kilo de lechón incrementado necesita una media de 4 li-

tros de leche, y para producir cada litro de leche se necesitan entre 2.5-3 litros de agua. Supongamos una camada de 10 lechones destetados, que con un diferencial de que la cerda nos de 10 o 12 litros de leche al día durante los 21 días de lactación, tendremos una producción de 200 o 240 litros de leche, con un incremento de peso de la camada de 50 o 60 kilos de peso, lo que supone que destetaremos la camada con una media de 1 kilo más por lechón. Así con que la cerda consuma entre 5-6 litros más de agua al día (100-120 litros más durante la lactación) alcanzaremos un kilo más de peso por lechón al destete en condiciones normales. Aquí observamos esa interacción directa entre nutrición – producción – sostenibilidad.

Un bajo consumo de pienso en lactación da lugar a una menor longevidad de la cerda, una mayor tasa de renuevo, una peor fertilidad y menor prolificidad. Sin duda la deficiente ingesta de pienso va ligada a una deficiente ingesta de agua, o más bien viceversa. Las principales consecuencias del deficiente consumo de agua en las cerdas reproductoras, las podemos clasificar en dos apartados:

A. Problemas productivos:

- Menor consumo de pienso.
- Mayor pérdida de peso en lactación (grasa y músculo).
- Aumento del intervalo destete a celo.
- Aumento del intervalo destete a cubrición fértil.
- Aumento de los días no productivos.
- Aumento del intervalo entre partos.
- Reducción de la fertilidad.
- Reducción del tamaño de camada a siguiente ciclo.
- Reducción de la productividad.
- Aumento de mortalidad en cerdas.

B. Problemas sanitarios:

- Estreñimiento.
- Aumento incidencia síndrome mamitis, metritis y agalaxia.
- Aumento síndrome cerda sucia.

- Aumento infecciones urinarias (ITU), lo que determina una mayor tasa de repeticiones y pérdida de prolificidad, con aumento de nacidos muertos.

La normativa vigente que determina que el agua de bebida sea potable data del RD 140/2003 del 21 de febrero 2003 (nº 45), según la tabla adjunta:

	PARÁMETRO	VALOR
FÍSICO – QUÍMICO	pH	6.5-9-5
	Conductividad	2.500 Us/cm-1 a 20°C
	Nitratos	50 mg/l
	Nitritos	0.5 mg/l
	Sulfatos	250 mg/l
	Hierro	200 ug/l
	Manganeso	50 ug/l
MICROBIOLÓGICO	Escherichia coli	0 UFC/100 ml
	Enterococcus spp	0 UFC/100 ml
	Clostridium perfringens	0 UFC/100 ml

Los efectos de una mala calidad del agua de bebida en cerdas son las siguientes:

- a) pH → cistitis, pielonefritis, problemas locomotores.
- b) Nitratos → problemas renales y reproductivos. Reducción producción de leche.
- c) Sulfatos → laxante.
- d) Contaminaciones → muertes súbitas, aumento incidencia MMA, cerdas sucias.

NUTRICIÓN – IMPACTO AMBIENTAL

En las dos últimas décadas se ha intensificado la producción porcina, lo que ha supuesto un incremento en la producción de purines, y consecuentemente un aumento en los niveles de nutrientes aportados a los terrenos. Los nutrientes más tenidos en consideración son el nitrógeno (N) y el fósforo (P), sin perder de vista a los niveles de cobre (Cu) y Zinc (Zn).

La producción media de purín producido por cerdo según su fase de producción es la siguiente:

FASE PRODUC.	MEDIA L/C/D	MEDIA M3/P/A	MÍNIMO L/C/D	MÍNIMO M3/P/A	MÁXIMO L/C/D	MÁXIMO M3/P/A
Engorde	4,78	1,54	1,90	0,65	7,28	2,50
Transición	1,61	0,47	1,14	0,33	2,03	0,59
Renuevo	8,95	3,27	6,84	2,50	10,00	3,65
Gestantes	11,41	4,17	4,18	1,53	16,10	5,88
Lactantes	15,38	4,49	10,26	3,00	19,70	5,75
Verracos	10,69	3,66	5,32	1,94	16,76	6,12
Ciclo Cerrado	17.75					

L/C/D = Litros por cerdo y día.

M3/P/A = Metros cúbicos por plaza y año.

En algunos países europeos como en Holanda se han puesto una serie de limitaciones a los niveles de nitrógeno y fósforo que pueden aportarse a los suelos (Van der Peet-Schewering, 1999), que los expongo en la siguiente tabla:

KILOS POR HECTAREA / AÑO	NITRÓGENO	FÓSFORO
1.998	300	40
2.000	220	35
2.008	180	20

También en España se ha legislado al respecto en el presente siglo XXI en base a las siguientes normativas, como son:

1. RD 324/2000 de 3 de marzo, por el que se establecen las normas básicas de ordenación de las explotaciones agrarias (BOE nº 58). En el anexo I se expresa el contenido de nitrógeno en kilos por plaza de cerdo y año, que a continuación reflejo:

FASE PRODUCTIVA	CONTENIDO de NITRÓGENO (Kilos / plaza / año)
Cerda en ciclo cerrado (incluye madre y camada hasta el sacrificio)	57,60
Cerda con lechones hasta el destete	15,00
Cerda con lechones hasta 20 Kilos	18,00
Cerdita reposición	8,50

FASE PRODUCTIVA	CONTENIDO de NITRÓGENO (Kilos / plaza / año)
Lechones de 4 a 20 kilos de peso vivo	1,19
Cerdos de 20 a 50 kilos de peso vivo	6,00
Cerdos de 50 a 100 kilos de peso vivo	8,50
Cerdos de cebo de 20 a 100 kilos	7,25
Verracos	18,00

2. Ley 16/2002 de 1 de julio, de prevención y control integrado de la contaminación (BOE nº 157). Es la conocida Directiva IPPC/EPER- Documento BREF, necesaria para adquirir la autorización ambiental integrada en una granja porcina.
3. Real Decreto 980/2017 de 10 de noviembre, sobre Política Agrícola Común.
4. Decreto 4/2018 en relación a los purines.

Una cerda reproductora en ciclo cerrado con toda su producción hasta sacrificio consume al año lo siguiente, siendo preciso su conocimiento para la sostenibilidad:

- Pienso ➔ 5 a 6 Toneladas.
- Agua ➔ 30-35 metros cúbicos.
- Energía eléctrica ➔ 500 a 1.000 Kwh.

El nitrógeno (N) se elimina sobre todo por la orina y el fósforo (P), cobre y zinc lo hacen por las heces. Se considera de forma global que el 60 % del N y el 80% del P ingerido por el cerdo es excretado. Dentro de las diferentes fases de producción en una granja porcina, tenemos distintos niveles de excreción en relación al total ingerido, como expongo en la siguiente tabla:

(%)	REPRODUCTORAS	LECHONES	ENGORDE
NITRÓGENO	76	46	67
FÓSFORO	75	38	63

Las estimaciones de nitrógeno y fósforo excretado anualmente en una granja de cerdos expresada en kilos es la siguiente:

FASE PRODUCTIVA	TOTAL (Kg)	25% Peores	25% Mejores
CERDA REPRODUCTORA (con lechón a 20 Kg)			
NITRÓGENO	30,8	32,8	26,8
FÓSFORO	6,2	7,0	5,2
CERDOS ENGORDE (de 20 a 120 Kilos PV)			
NITRÓGENO	12,8	15,3	10,2
FÓSFORO	2,1	2,6	1,8

ESTADO FISIOLÓGICO	Pdigestible (g/Kg)	Pdigestible (g/MJ EN)
Prestarter lechones	3,5	
Estarter lechones	3,5	
Crecimiento cerdos	2,5	0,23
Acabado cerdos	2,0	0,19
Futuras reproductoras	3,0	
Cerdas gestantes	2,7	
Cerdas lactantes	3,8	

Recomendaciones de fósforo digestible según estado fisiológico (Stein, 2022).

El riesgo medioambiental dependerá de las particularidades inherentes al sistema de producción como hemos visto, además de a la gestión que realicemos a varios niveles como son:

1. Recomendaciones de programas nutricionales.
2. Control cualitativo y cuantitativo del agua de bebida.
3. Plan de higiene, limpieza y desinfección.
4. Adecuado diseño de las instalaciones y alojamientos.
5. Programas y sistemas de ventilación eficaces.

Tenemos dos apartados principales para reducir la contaminación ambiental desde el punto de vista de la aplicación práctica de la nutrición porcina, como son:

- A. Evitar niveles nutricionales por encima de las necesidades reales del cerdo en cada fase de producción – Modelización porcino tanto en cerdos de engorde como en cerdas reproductoras y alimentación de precisión.

B. Mejorar la eficacia y digestibilidad de los diferentes nutrientes.

A) ADECUAR LAS DIETAS A LOS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES Y EVITAR PERDER NUTRIENTES (OPTIMIZAR DIETAS INGERIDAS) ➔

- a.1. Conocer con precisión las características nutricionales de cada materia prima, teniendo un buen control de calidad y una matriz informática actualizada y personalizada (NIR, APPC).
- a.2. Conocer las necesidades de nutrientes en cada fase productiva según genética, sanidad, infraestructuras, ambiente y manejo de los cerdos en cada caso.
- a.3. Aplicar los programas nutricionales de forma adecuada, mediante:
 - a. Lechones: cambiar los piensos en cada momento preciso por peso y edad adecuando las cantidades necesarias en cada fase.
 - b. Reproductoras: ajustando las curvas de alimentación y consumo cada momento productivo para una óptima condición corporal (incluyendo las nulíparas). Las necesidades de N y P en cerdas gestantes son muy inferiores a las lactantes, de forma que, si tenemos al menos dos fases de piensos frente a un pienso único para reproductoras, reducimos la excreción de N y P en un 20 % por cerda y año.
 - c. Engorde: modelización de cada fase de crecimiento y acabado en base a la capacidad de ingesta y potencial de crecimiento. La aplicación de programas de múltiples piensos puede llegar a disminuir entre un 15-25 % la excreción de N frente al empleo de dietas simples. Al mismo tiempo, y siempre que sea posible, la recomendación de utilizar piensos diferenciados por sexos (machos, hembras y castrados física e inmunológicamente), se estima interesante para reducir el impacto ambiental, ya que las necesidades de aminoácidos son diferentes entre los mismos.
- a.4. Reducir los niveles de proteína bruta e incluir aminoácidos sintéticos (formulación en base aminoácidos digestibles), puede reducir la cantidad de N en los purines hasta un 23%.

- a.5. Incorporar niveles de minerales en base a las recomendaciones actuales según normativa legal europea y las necesidades de las nuevas líneas genéticas con mayor eficacia alimenticia (menor consumo de alimento para reponer un kilo de carne). En los casos concretos del cobre, zinc, hierro, manganeso y selenio tenemos la posibilidad de incorporarlos en forma orgánica, reemplazando total o parcialmente a las fuentes inorgánicas (sulfatos, óxidos...), reduciendo la cantidad excretada en heces de 3 a 4 veces. En algunos trabajos recientes se apuntan como podemos llegar a bajar la excreción en heces utilizando Cu y Zn orgánico en un 83 y 65 % respectivamente.
- a.6. La aplicación de sistemas de alimentación líquida que reducen las pérdidas de pienso también contribuye de forma positiva a mejorar el impacto medioambiental.

B) MEJORAR LA DIGESTIBILIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS Y NUTRIENTES DE LA DIETA ➔

Dentro del gran abanico de posibilidades que podemos tener en cuenta a la hora de reducir la contaminación medioambiental en base a la mejora de la digestibilidad de las dietas porcinas, quiero destacar las siguientes:

- b.1. Adecuación de los sistemas de molturación (tamaño de partícula) según la fase productiva a la que vaya dirigido el pienso.
- b.2. Optimo tiempo de mezcladora para una buena homogeneidad de los piensos.
- b.3. Correcta aplicación de los sistemas de granulación de los piensos (dureza, durabilidad y tamaño de gránulo).
- b.4. Empleo de materias primas proteicas de mayor digestibilidad en base a la edad del cerdo (proteína de plasma, proteína de huevo, productos lácteos, harina de pescado, harina de soja), reducirán la excreción de nitrógeno.
- b.5. Control de factores anti nutricionales, micotoxinas y procesos oxidativos (calidad de grasas, niveles de vitamina E y selenio) que reducen la digestibilidad de ciertos aminoácidos.
- b.6. Incorporación de enzimas exógenas que mejoran la digestibilidad de ciertos nutrientes reduciendo la excreción sobre todo de N y P (fitasas, proteasas, beta glucanasas, xilanasas).

- b.7. Ajustar la relación calcio / fósforo de las dietas según fase productiva, lo que nos permite optimizar la digestibilidad del fósforo y por lo tanto reduce su eliminación.
- b.8. Incorporación de fitasas en los piensos. La mayoría de las materias primas vegetales contienen cantidades variables de fósforo en forma fítica poco soluble (0,22 – 2,22 %). Además, el ácido fítico puede formar complejos con la proteína reduciendo la digestibilidad de esta y por lo tanto aumentar tanto la excreción de P como de N. Así, el uso de fitasas exógenas en los piensos reduce no solo la excreción de P hasta un 45% y de N entre un 3-5 %, sino que también mejora la digestibilidad de otros nutrientes como la materia seca (+2%), la proteína bruta (+ 3 %) y el calcio (+9 %). Estos resultados son variables según la edad y fase productiva del cerdo. Quiero poner de relieve que la digestibilidad del P decrece con la edad del cerdo.
- b.9. El uso de ácidos orgánicos que aumentan la digestibilidad del fósforo entre un 1-6 %, siendo la mejora superior cuando se usan juntamente con las fitasas (efecto sinérgico).
- b.10. Incorporación de polisacáridos no estructurales (PNS). Estos aumentan la actividad microbiana a nivel intestinal reduciendo la excreción de N en la orina en forma de urea y aumentando la de N en heces en forma de proteína bacteriana. Lo mismo resulta finalmente en una reducción en la producción de amoníaco. Hay que considerar que este proceso es más agudo en cerdos alimentados ad libitum que los racionados. Como ejemplo, hay que mencionar que la incorporación de un 10% de pulpa de remolacha en dietas de cerdos de engorde puede reducir hasta un 30 % las emisiones de amoníaco en los purines.
- b.11. Uso de minerales en forma orgánica (Cobre y Zinc) reemplazando las fuentes inorgánicas, las cuales tienen mayor biodisponibilidad, y por lo tanto contribuyen positivamente al impacto medioambiental como he mencionado anteriormente.
- b.12. Aplicación de dietas en forma líquida que mejoran el índice de conversión entre 4-6 % según las fases productivas, con el valor añadido del impacto positivo en la reducción de nutrientes no digeridos. He de considerar que cada 100 gramos de mejora

de la conversión suponen una media de 0.14 y 0.70 kilos menos de P y N excretado.

CONCLUSIONES

La importancia de la bioseguridad y la nutrición por si mismas en la producción animal asociada a proteína de alto valor biológico para alimentar a la humanidad son intrínsecas en si mismas. En este trabajo lo relacionamos con la sanidad y la sostenibilidad, dos de los aspectos sobre los que la sociedad actual presta especial atención y sobre los que trabajamos diariamente en nuestra praxis profesional. Constatamos que las interacciones entre bioseguridad y sanidad, nutrición y sanidad, bioseguridad y sostenibilidad, así como entre nutrición y sostenibilidad son biunívocas, no debiendo desligar unas de otras y gestionando todas de forma conjunta. Sin duda, son cuatro pilares esenciales dentro de los conceptos *one health*, resistencias antimicrobianas y sostenibilidad global en ganadería, donde los veterinarios somos adalides y garantes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] <https://ahdb.org.uk/knowledge-library/nutrition-guidance-for-pigs>
- [2] Alarcón, LV. Allepuz, A. Mateu, E (2021). Biosecurity in pig farms: a review. *Porcine Health Management* volume 7, Article number: 5.
- [3] America's Pig Farmers (2024). <https://www.porkcares.org/our-practices/keeping-pigs-healthy/>
- [4] Babot, D y col (2004). Técnicas de gestión medioambiental en producción porcina. Proyecto Trama.
- [5] Babot, D y col (2022). Guía para la gestión del agua en la explotación porcina. Interporc.
- [6] Cahn, TT (1998). Ammonia emission from excreta of growing pigs as affected by dietary composition. PhD Thesis Wageningen Agricultural University.
- [7] Dewulf, J (2023). Veterinary Epidemiology Unit, Department of Internal Medicine, Reproduction and Population Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium. Biosecurity in animal production to improve health and reduce antimicrobial use. *Journal of Veterinary Pharmacology and Ther-*

apeutics: Volume 46, Issue S1. Special Issue:15th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology held Bruges, Belgium, July 2–5, 2023 doi.org/10.1111/jvp.13130.

- [8] Gaudre, D (2011). Nourrir au plus près des besoins en phosphore. *Tech PORC* November-Décembre 2011 – n° 2.
- [9] Grześkowiak^{1,*}, E.-M. Saliu^{1,*}, B. Martínez-Vallespín¹, J. R. Aschenbach², G. A. Brockmann³, M. Fulde⁴, S. Hartmann⁵, B. Kuhla⁶, R. Lucius⁷, C. C. Metges⁶, H. J. Rothkötter⁸, W. Vahjen¹, A. G. Wessels¹ and J. Zentek¹ ¹ Institute of Animal Nutrition, Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 49, 14195 Berlin, Germany; ² Institute of Veterinary Physiology, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin, Germany; ³ Breeding Biology and Molecular Animal Breeding, Humboldt-Universität zu Berlin, Unter den Linden 6, 10099 Berlin, Germany; ⁴ Institute of Microbiology and Epizootics, Freie Universität Berlin, Robert-von-Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin, Germany; ⁵ Institute of Immunology, Freie Universität Berlin, Robert-von-Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin, Germany; ⁶ Research Institute for Farm Animal Biology (FBN), Institute of Nutritional Physiology, Wilhelm-Stahl-Allee 2, 18196 Dummerstorf, Germany; ⁷ Institute of Molecular Parasitology, Humboldt Universität zu Berlin, 10115 Berlin, Germany and ⁸ Institute of Anatomy, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Magdeburg, Germany (2022). Dietary fiber and its role in performance, *Animal Health Research Review*.
<https://www.cambridge.org/core/journals/animal-health-research-reviews>
- [10] Gracian, C (2000). Phosphore et lisier de porc : solutions et gestion des bones. *TechniPorc* Vol. 23 (3) 7-16.
- [11] Lawlor, P (2001). Formulating feeds for environmental protection. *Pig International* May 2001 Vol 31 (5) 15-16.
- [12] Lucas A. Rodrigues, Bonjin Koo, Martin Nyachoti, and Daniel A. Columbus (2022). Formulating Diets for Improved Health Status of Pigs: Current Knowledge and Perspectives. doi: 10.3390/ani12202877.
- [13] Mullan, B (2005). Environmental effects of minerals. *Pig Progress*. Vol. 21 (8) 25-27.

- [14] Palomo, A (2000). Empleo de pautas nutricionales para reducir el impacto ambiental de la producción porcina. Reunión Municipio y Salud. Taller Residuos Ganaderos. Segovia, 21 octubre 2000.
- [15] Pette, LA (2005). Models for phosphorus: better reflect needs. *Feedstuffs*, June 27, 2005, 12-13.
- [16] Pomar, C. Andretta, I. Remus, A (2021). Feeding strategies to reduce nutrient losses and improve the sustainability of growing pigs. *Frontiers in Veterinary Science*. doi.org/10.3389/fvets.2021.742220
- [17] Reinhard Pabst (2022). The pig as a model for immunology research. *Cell Tissue Res*. 2020; 380(2): 287–304. doi: 10.1007/s00441-020-03206-9
- [18] Van der Peet-Schwering, CMC (2000) . Manipulation of pig diets to minimize the environmental impact of pig production in the Netherlands. *Pig News and Information*. Vol 21 (5) 53N-58N.
- [19] Wang, J. Shi, Z. Hu, X (2023). Status, evaluation, and influencing factors of biosecurity levels in pig farms in China. *BMC Veterinary Research* volume 19, Article number: 272.

LEY 7/2023, DE 28 DE MARZO, DE PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS Y EL BIENESTAR DE LOS ANIMALES. CONTEXTO, CONTENIDO, OPORTUNIDADES Y RETOS

D.^a ANA MARÍA CATALÁN ALCALÁ

*Coordinadora de Área. Dirección General de Derechos de los Animales
Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030*

4 de noviembre de 2024

RESUMEN

La protección de los animales de compañía se abordó por primera vez en el Convenio Europeo sobre protección de animales de compañía, en el año 1987, desde entonces las comunidades autónomas han legislado a nivel regional esta materia. Con la aprobación de la ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales, que se aplica a los animales de compañía y animales silvestres en cautividad, se armonizan determinados aspectos a nivel nacional como la identificación de los animales o el contenido mínimo de los registros de animales de compañía. Además, extiende la obligación de determinados requisitos que solo eran contemplados en algunas de las normativas regionales como es el caso del sacrificio cero y aborda en profundidad otros aspectos que tampoco estaban regulados en todas las comunidades autónomas, tal es el caso de las colonias felinas. Por último, la ley 7/2023, de 28 de marzo, introduce por primera vez nuevos conceptos, fundamentalmente la creación del listado positivo de

animales de compañía y nuevos requisitos sobre tenencia responsable, como el curso sobre tenencia para personas que opten a ser titulares de perros o el seguro de responsabilidad civil en la tenencia de esta especie. Con la aprobación de ley, se generan tanto retos como oportunidades que deberán ser tenidos en cuenta para la consecución de los objetivos que la ley propone.

Palabras clave: animales de compañía, listado positivo, colonias felinas, tenencia responsable, sacrificio cero.

SUMMARY

The protection of pet animals was first addressed in the European Convention on the Protection of Pet Animals, in 1987, since then this matter has been legislated by autonomous communities. With the adoption of Law 7/2023, of March 28, on the protection of the rights and welfare of animals, which applies to pets and wild animals kept in captivity, certain aspects are harmonized at national level such as the identification of animals or the minimum content of pet records. In addition, it extends the obligation of certain requirements that were only contemplated in some of the regional regulations such as the case of zero culling and addresses in depth other aspects that were not regulated in all the autonomous communities, such as the case of feline colonies. Finally, Law 7/2023, of March 28, introduces for the first time new concepts, mainly the creation of the positive list of companion animals and new requirements on responsible ownership, such as the course for future owners of dogs or the civil liability insurance. With the approval of the law, both challenges and opportunities are generated that must be taken into account for the achievement of the objectives that the law proposes.

Keywords: companion animals, positive list, feline colonies, responsible ownership, zero culling.

INTRODUCCIÓN

La ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales, en adelante la Ley, es la primera norma que se publica a nivel nacional en relación al bienestar y protección de los animales de compañía. Sin embargo, es necesario subrayar que no es la única norma vigente sobre este asunto en el territorio español. Para conocer el contexto, repercusión y alcance de La Ley, es conveniente en primer lugar, repasar los antecedentes en materia de protección y

bienestar de los animales de compañía en el ámbito administrativo, tanto nacional como de la Unión Europea.

1. ANTECEDENTES EN MATERIA DE PROTECCIÓN Y BIENESTAR DE LOS ANIMALES DE COMPAÑÍA

A nivel europeo, el primer texto legal aprobado fue el Convenio Europeo sobre protección de animales de compañía¹, en adelante el Convenio, firmado en Estrasburgo el 13 de noviembre de 1987 y que constituyó el marco jurídico para los países miembros del Consejo de Europa. En el texto se establecieron los principios básicos para asegurar la protección de los animales de compañía y las obligaciones, tanto de las administraciones como de los particulares. Dicho Convenio no fue ratificado por España hasta el año 2015² y entró en vigor el 1 de febrero de 2018, veintiséis años después de la entrada en vigor en Europa.

A pesar del largo desfase entre ambas fechas, no se debe concluir que la protección y el bienestar de los animales de compañía en España estuviera desprotegido por ausencia de legislación, ya que la mayoría de los aspectos recogidos en el Convenio, habían sido regulados por normativa autonómica: solo un año después, en 1988, Cataluña aprobó la primera ley autonómica, seguida por la mayoría del resto de comunidades autónomas a lo largo de los años 90 y finalizando con Extremadura, Asturias, Aragón y Andalucía que publicaron sus textos en los años 2002 y 2003.

El aspecto más reseñable por tanto de la firma y entrada en vigor de dicho Convenio, no fue regular la materia en España, sino disponer de una base jurídica nacional para dar cobertura legal a las actuaciones que se realizaran en la Administración General del Estado (AGE), entre las cuales y de acuerdo al artículo 14 del citado texto, se recoge la realización de campañas de promoción de la tenencia responsable. En este sentido, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación ya comenzó en el año 2014 una serie de actuaciones y constituyó un marco de trabajo y participación con todos los sectores involucrados y el 2018 se presentó en Plan de Actuaciones para la Tenencia Responsable de Animales de Compañía (PATRAC)³ cuyo objetivo principal era promover un

¹ <https://rm.coe.int/168007a67d>

² [https://www.boe.es/eli/es/ai/1987/11/13/\(1\)](https://www.boe.es/eli/es/ai/1987/11/13/(1))

³ https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganaderos/patrac_planactuaciones_ver_29082018_tcm30-479216.pdf

cambio de actitud de la población sobre la responsabilidad y el compromiso de convivir con un animal de compañía. Con la creación en 2020 de la Dirección General de Derechos de los Animales (DGDA), dependiente del actual ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030 se adjudican por primera vez de forma clara las competencias en materia de protección y bienestar de los animales de compañía a nivel de la AGE. La DGDA continúa con las actuaciones y acuerdos de colaboración establecidos en el PATRAC y comienza a trabajar en el desarrollo de los textos de la ley nacional, con el objetivo, entre otros de armonizar los requisitos a nivel nacional, tal y como se refiere en su preámbulo al reflejar *“la necesidad de dotar de coherencia al régimen jurídico de la protección de los animales en nuestro país, fijando un mínimo común de derechos y obligaciones con los animales con independencia del territorio en el que se desenvuelven”*.

La heterogeneidad de normas a nivel regional y la necesidad de armonizar determinados criterios a nivel nacional se ha hecho evidente también en el ámbito de la Unión Europea y el desarrollo normativo está evolucionando de forma similar. Ya en el año 2010, el Consejo de la Unión Europea adoptó unas conclusiones sobre el bienestar de los perros y gatos⁴, en lo relativo a su cría y comercio en el marco del mercado interior y desde entonces, se ha ido poniendo de manifiesto en numerosas ocasiones la necesidad de armonizar determinados aspectos sobre el bienestar de perros y gatos, ya que las normas de los Estados miembros varían considerablemente y presentan grandes discrepancias en diversos aspectos como el umbral entre criadores profesionales y no profesionales, la edad mínima y máxima de cría, la identificación y registro de perros y gatos o las dificultades para aplicar las normas nacionales en un mercado interior en el que los animales circulan libremente. Asimismo, es necesario establecer medidas que atajen el comercio ilegal de animales de compañía que afecta gravemente a su bienestar, tal y como queda recogido en el informe del plan de acción coordinado de la UE sobre el comercio ilícito de perros y gatos⁵. Por todo ello, la Comisión Europea presentó en diciembre de 2023 una propuesta de reglamento relativo al bienestar de los perros y los gatos y a su trazabilidad⁶ que está actualmente en proceso de negociación en el Parla-

⁴ https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/agricult/118076.pdf

⁵ https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-12/agri-fraud_report_Illegal-trade_cats-dogs.pdf

⁶ https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:c16e01a8-94d9-11ee-b164-01aa75ed71a1.0002.02/DOC_1&format=PDF

mento Europeo y, aunque no es el objeto de esta charla, es necesario tenerlo en cuenta porque los asuntos que aborda coinciden con el contenido de ley y el futuro real decreto que la desarrolla y podrían condicionar el futuro de la normativa sobre bienestar de perros y gatos a nivel nacional.

2. OBJETIVO DE LA LEY Y REFLEXIONES PREVIAS

Una vez contextualizado el marco normativo existente hasta la publicación de la ley, es preciso abordar cuál es el objetivo de la misma. Ya se ha citado en el punto anterior que uno de los objetivos era armonizar a nivel nacional determinados aspectos básicos. No obstante, la ley incorpora algunas novedades no contempladas hasta el momento por la normativa autonómica o no desarrolladas en profundidad. En este sentido, y para entender la complejidad de la ley, es necesario resaltar el principal objetivo, según lo especificado en su preámbulo:

“El principal objetivo de esta ley no es tanto el garantizar el bienestar de los animales evaluando las condiciones que se les ofrecen, sino el regular el reconocimiento y la protección de la dignidad de los animales por parte de la sociedad. Por tanto, no regula a los animales como un elemento más dentro de nuestra actividad económica a los que se deban unas condiciones por su capacidad de sentir, sino que regula nuestro comportamiento hacia ellos como seres vivos dentro de nuestro entorno de convivencia.”

Tal y como cita el texto, la ley más allá de cuestiones técnicas, pretende regular el comportamiento humano frente a este tipo de animales y, teniendo en cuenta las distintas sensibilidades existentes en nuestro país frente a lo que se puede considerar el trato o el comportamiento correcto, el establecer una línea que separe lo que está permitido de lo que no, ha sido y es, un verdadero reto.

No obstante, el principal comportamiento a erradicar, en el que no debería haber ningún tipo de discrepancia y para el que se destinan la mayoría de las actuaciones contenidas en la ley, es erradicar el maltrato y el abandono de los animales de compañía.

Y como reflexión final antes de desarrollar los aspectos más relevantes de su contenido es que la mera publicación de la ley es única-

mente el primer paso en la mejora de las condiciones de bienestar de los animales de compañía. En primer lugar, la ley deja pendiente 25 artículos que necesitan un desarrollo posterior y que aún con la entrada en vigor del real decreto de la desarrolle algunas cuestiones estarán pendientes de ser abordadas en el Comité Científico y Técnico para la Protección y Derechos de los Animales, como pueden ser la inclusión o no de especies en los denominados listados positivos junto a sus condiciones de cría y tenencia.

Por otro lado, la ley en sí misma no puede solucionar los problemas que pretende abordar si no va acompañada de acciones políticas y financieras que impulsen su aplicación.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN Y CONSIDERACIÓN DE ANIMAL DE COMPAÑÍA

El ámbito de aplicación es la regulación de los derechos y el bienestar animal de los animales de compañía y los animales silvestres en cautividad, teniendo en cuenta que no afecta a los requisitos de sanidad animal que sean aplicables a estas categorías de animales.

Para comprender el ámbito de aplicación y, dado que la mayor parte del contenido se refiere a los animales de compañía, es necesario desarrollar qué tipo de animales son incluidos en dicha consideración.

La Ley por defecto considera como animal de compañía a los perros gatos y hurones, independientemente del fin al que se destinen, del lugar en el que habiten o del lugar de procedencia y a los peces ornamentales y animales de acuarofilia.

Además, hay otros animales que pueden incluidos en la categoría de animal de compañía, en determinadas condiciones:

- Animales que formen parte del listado positivo de animales de compañía o del listado de especies domésticas de compañía.
- Animales de producción que hayan perdido el fin productivo y su titular lo inscriba como animal de compañía en el registro de animales de compañía.

Los requisitos y consideraciones tanto de los listados positivos como de los registros serán desarrollados en el siguiente apartado.

No obstante, y a pesar de haber señalado que los perros, gatos y hurones se consideran animales de compañía en cualquier circunstan-

cia, algunos animales de estas especies y en general todos los animales que se utilizan para determinadas actividades, quedan fuera del ámbito de aplicación de la Ley. Las actividades por las que quedan excluidos del ámbito de aplicación son las siguientes:

- Los animales utilizados en espectáculos taurinos.
- Los animales de producción.
- Los animales utilizados en experimentación.
- Los animales utilizados en actividades deportivas reconocidas por el Consejo Superior de Deportes. En esta categoría están incluidos los animales utilizados para la caza aunque la ley expresamente excluye a los perros de caza, rehalas y animales auxiliares de caza.
- Los animales utilizados en actividades profesionales cuando la actividad la realizan junto a su responsable. En esta categoría se incluyen a los perros utilizados en terapias asistida con animales o los perros de seguridad.
- Los perros pastores y defensa de ganado.

La exclusión de la Ley no los excluye de la normativa autonómica correspondiente por lo que no significa que estos animales estén completamente desamparados en cuanto a requisitos de bienestar animal, salvo en el caso de que no exista normativa autonómica, como ocurre actualmente en la Comunidad Autónoma de La Rioja.

Asimismo, cuando un animal deje de cumplir las condiciones por las cuales ha sido excluido, volvería al ámbito de la aplicación de la Ley si pertenece a alguna de las especies consideradas como animales de compañía. En este sentido, la propuesta de texto del proyecto de real decreto por el que se desarrollará la Ley, incorpora definiciones de estas categorías con el fin de poder determinar cuándo un animal pertenece o no a ellas y por tanto se encuentra bajo el paraguas de la Ley.

4. CONTENIDO

El texto normativo abarca numerosos aspectos, sin embargo, se ha considerado relevante desarrollar aquellos temas que o bien suponen una novedad con respecto a lo legislado hasta el momento a nivel regional o la armonización de los requisitos en todo el territorio nacional tiene consecuencias destacables.

4.1. Listado positivo

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, determinados animales serán considerados como animal de compañía y por lo tanto, solo estará permitida su tenencia si son incluidos en el denominado “Listado positivo”.

La necesidad de restringir la tenencia de animales silvestres como animales de compañía ya fue contemplada en el Consejo Europeo mediante una resolución específica sobre tenencia de animales salvajes como animales de compañía en el año 1995⁷. Hasta la aprobación de la Ley, tanto a nivel autonómico como en la mayoría de los países comunitarios, únicamente se había legislado prohibiendo la tenencia de determinados animales que constituían un riesgo. Sin embargo, esta aproximación no ha resultado eficaz porque cualquier especie no contemplada en dicha prohibición, significa que su tenencia está permitida. Sin embargo, un enfoque en base a listados positivos ha demostrado, en aquellos países que lo han implementado, ser más eficaz, más claro y con un coste administrativo menor. Con la aprobación de la ley, España se suma a otros nueve países de la UE que disponen de legislación en esta materia.

La limitación de la tenencia de especies silvestres se justifica por el impacto negativo que supone tanto en la biodiversidad como en la salud humana, así como en el propio bienestar de dichos animales.

En primer lugar, conviene aclarar que la Ley contempla 2 tipos de listados:

El **listado de especies domésticas de compañía**, que estará formado por aquellas especies que son consideradas domésticas según la ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal: Este listado será elaborado por el Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030, siendo preceptivo el informe del Comité Científico y Técnico para la Protección y Derechos de los Animales, tal y como recoge el artículo 34.b) de la Ley.

El **listado positivo de animales de compañía**, que lo integrarán las especies silvestres mantenidas en cautividad y que puedan ser consideradas como animales de compañía. Este listado se subdividirá a su

⁷ <https://rm.coe.int/168008c37d>

vez en diferentes listados según la clase de animales vertebrados que incluyan (mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces) y además está previsto otro listado para animales invertebrados.

Aunque tanto el procedimiento específico para la aprobación de los listados como el procedimiento para incluir o excluir una especie en dichos listados están pendientes de desarrollo reglamentario, la ley sí que contempla unos criterios generales para la inclusión de una especie, de forma que solo se podrán incluir aquellas especies que puedan mantenerse adecuadamente en cautividad y sobre las que exista documentación sobre las condiciones de alojamiento, mantenimiento y cría en cautividad. No obstante, no podrán formar parte del listado las especies que tengan carácter invasor o supongan un riesgo para la biodiversidad o salud y seguridad de las personas ni las especies protegidas, salvo cuando la protección se refiera únicamente al control de su comercio.

Por lo tanto, a falta de la publicación de los listados y teniendo en cuenta las disposiciones transitorias segunda y quinta de la ley, se puede tener como animal de compañía cualquier animal silvestre (exótico) que actualmente se mantenga, críe o comercialice como animal de compañía salvo los siguientes supuestos:

1. Artrópodos, peces y anfibios cuya mordedura o veneno pueda suponer un riesgo grave para la integridad física o la salud de personas y animales.
2. Reptiles venenosos y todas las especies de reptiles que en estado adulto superen los dos kilogramos de peso, excepto en el caso de las tortugas.
3. Todos los primates.
4. Mamíferos silvestres que en estado adulto superen los 5 kg.
5. Especies incluidas en otra normativa sectorial a nivel estatal o comunitario que impida su tenencia en cautividad.

El plazo fijado por la ley para la aprobación del real decreto que desarrolle el procedimiento para la aprobación e inclusión de especies en los listados positivos finaliza el 29 de septiembre de 2025, no obstante, la Dirección General de Derechos de los Animales ya está trabajando en el borrador del texto. No obstante, una vez aprobados los listados, es importante señalar que se podrán mantener aquellos animales no

contemplados en la lista si su tenencia era anterior a la publicación del listado, se garantizan unas condiciones adecuadas de mantenimiento y se solicita una autorización a la autoridad competente en el plazo de 6 meses.

Además, aquellos animales silvestres no contemplados en el listado positivo podrían mantenerse por motivos de conservación o investigación en el caso de los parques zoológicos, los cetáceos, así como en circunstancias excepcionales contempladas en la normativa relativa a la conservación de las aves silvestres y a la conservación de los hábitats naturales y de la fauna y flora silvestre. Y en todo caso, se podrían exceptuar de la prohibición de tenencia en cautividad si así lo determina el Comité Científico y Técnico para la Protección y los Derechos de los Animales.

4.2. Sistema Central de Registros para la Protección Animal

La ley recoge la creación del Sistema Central de Registros para la Protección Animal (SICERPA). Con respecto a los registros conviene aclarar en primer lugar que este sistema no constituye en sí la creación de un registro propio sino más bien la interconexión de los registros existentes en las comunidades autónomas, respetando el reparto competencial en esta materia. Asimismo, como requisito ineludible aplicable a todos ellos se establece la obligación de no encontrarse inhabilitado, penal o administrativamente, para el ejercicio de profesión, oficio o comercio relacionado con animales, así como para su tenencia para poder estar registrado en ellos.

Este sistema contempla la interconexión de varios registros:

- El Registro de Animales de Compañía.
- El Registro de Núcleos Zoológicos de Animales de Compañía.
- El Registro de Criadores de Animales de Compañía.
- El Registro de Entidades de Protección Animal.
- El Registro de Profesionales de Comportamiento Animal.

En relación al Registro de Animales de Compañía conviene señalar que es un registro existente en todas las CCAA y que en la mayoría de ellas la gestión es llevada a cabo por el correspondiente Colegio de Veterinarios. El trabajo a realizar en este aspecto será consensuar los

datos obligatorios que deberán estar disponible para la interconexión a través del SICERPA pero sin duda, una vez desarrollado e implantado supondrá un avance relevante con respecto a la obtención de datos a nivel nacional en esta materia, ya que hasta la fecha no se dispone en España de ningún censo de animales que permita saber su número y las características de los mismos y todos los datos aportados hasta ahora provienen de estudios sectoriales o estimaciones de mercado. Asimismo, mediante este registro será posible la actualización de los datos de un animal, independientemente de donde se encuentre y lo que es más importante, simplificar el procedimiento para localizar al titular en caso de pérdida, extravío o incluso, su abandono.

Con respecto al Registro de Núcleos Zoológicos de Animales de Compañía, de la misma forma que en el caso anterior, todas las CCAA disponen del mismo en base a su legislación autonómica. No obstante, mediante la creación de este registro se armonizarán los tipos de núcleos zoológicos, aspecto que queda condicionado a desarrollo normativo en este aspecto.

Sobre los registros de criadores y entidades de protección animal, desarrollados parcialmente en las CCAA lo que es necesario destacar es que se trata de registros habilitantes de forma que ningún ciudadano podrá ejercer la cría de animales de compañía si no está registrado y ninguna entidad de protección tendrá derecho a ejercer las actuaciones contempladas en la ley, especialmente la recogida de animales abandonados a nombre de una entidad municipal o la percepción de subvenciones, si no se encuentra registrada en el correspondiente registro.

Finalmente, con la creación del Registro de Profesionales de Comportamiento Animal se pretende evitar el uso de malas prácticas o sistemas no homologados, fundamentalmente en el ámbito del adiestramiento y la modificación de la conducta. Se trata de un registro que no es habilitante y los requisitos para ser incluido en el mismo están pendientes de desarrollo reglamentario.

4.3. Colonias felinas

Uno de los aspectos más desarrollados por la Ley en comparación con las obligaciones existentes hasta la fecha en la normativa regional, así como en el resto de países de la Unión Europea, ha sido las colonias felinas. En el momento de su publicación, solo 7 CCAA regulaban de alguna forma las colonias felinas y se centraban fundamental-

mente en la realización del método CER (captura-esterilización-retorno). La Ley por supuesto también lo contempla pero lo complementa con otras obligaciones, estableciendo como obligatorio la gestión integral de colonias felinas.

El objetivo de esta gestión integral es el de reducir progresivamente la población de gatos comunitarios de una forma que se mantenga su protección como animales de compañía.

La responsabilidad recae en los ayuntamientos, los cuales deberán:

- Identificar a nombre del ayuntamiento y esterilizar a todos los gatos comunitarios.
- Desarrollar un programa de gestión de colonias felinas, que además del método CER deben recoger otras actuaciones para abordar problemas específicos que se generan en la gestión de dichas colonias como pueden ser los protocolos de actuación en ubicaciones privadas o de gestión de conflictos vecinales.

También es necesario destacar que el programa de gestión debe recoger los derechos y obligaciones de los cuidadores de las colonias felinas, así como su formación. Con el fin de proporcionar apoyo técnico a las entidades locales en el desarrollo de los programas de gestión la DGDA ha publicado una directriz técnica sobre gestión de poblaciones felinas.⁸

Aunque la autoridad competente de referencia es el ayuntamiento, otras autoridades competentes deberán respaldar y facilitar la gestión en el ejercicio de sus competencias:

- Las diputaciones provinciales, cabildos y consejos insulares deben apoyar en la prestación de servicios públicos municipales.
- Las CCAA deben establecer, sin perjuicio de la legislación autonómica, protocolos marco que contemplen los requisitos mínimos que sirvan de referencia para la implantación de programas de gestión.
- La Administración General del Estado debe establecer líneas de subvención a las entidades locales para el cumplimiento de sus obligaciones.

⁸ <https://www.agenda2030.gob.es/derechos-animales/colonias-felinas/docs/DGDA.pdf>

La ley además recoge una serie de prohibiciones cuya finalidad es garantizar el bienestar de los gatos comunitarios teniendo en cuenta sus características (nula socialización, territorialidad) y contempla la posibilidad de desplazar o reubicar a estos animales en las siguientes excepciones, para las cuales se necesitará un informe preceptivo de la autoridad competente correspondiente:

- Sea incompatible con la preservación de su integridad y su calidad de vida.
- Suponga un impacto negativo para las condiciones de biodiversidad en espacios naturales protegidos y en los espacios de la Red Natura 2000.
- Suponga un impacto negativo para la fauna protegida.
- Suponga un riesgo contra la salud y la seguridad de las personas.

Los criterios a tener en cuenta están siendo actualmente objeto de debate, en todo caso, la ley contempla la posibilidad de desplazamiento o reubicación como una medida excepcional ante un caso debidamente justificado.

Finalmente, es preciso señalar que la obligación de identificar, esterilizar y supervisar a todos los gatos de titulares, aunque no sea parte de los artículos que regulan la gestión de colonias felinas, resulta de gran importancia para evitar la aparición de nuevos ejemplares en la colonia felina y disminuir las repercusiones en la biodiversidad del entorno.

4.4. Identificación, cría y venta

La identificación animal se considera uno de los elementos claves en la lucha contra el abandono y por ello, la Ley amplía la obligación de identificar a los animales de compañía más allá de los perros, cuya identificación ya era obligatoria en todas las CCAA. En efecto, la ley establece que los perros, gatos y hurones, así como las aves deberán ser identificados individualmente. El procedimiento específico para la identificación de estos animales queda pendiente de desarrollo reglamentario, así como los requisitos de identificación para el resto de especies. En este último caso, cuando una especie sea incluida en los listados positivos, se determinará el tipo de identificación en función de lo que considere el Comité Científico y Técnico para la Protección y De-

rechos de los Animales. Si el citado comité considera que no es viable/justificable la identificación de una especie determinada, ésta no será obligatoria.

El aspecto más novedoso que aporta la Ley es que la primera identificación de un animal solo podrá realizarse a nombre de una administración pública, una entidad de protección animal o un criador registrado, estando prohibida la identificación a nombre de particulares. De esta forma se asegura la trazabilidad de los animales desde su origen y se intenta evitar la regularización de animales que se han obtenido de forma ilegal.

No obstante, aunque la titularidad inicial del animal se limite a 3 posibilidades, todos los animales serán identificados únicamente por veterinarios habilitados para la identificación de animales, que procederán a registrar al animal a nombre del titular correspondiente.

Con respecto a la cría, ya se ha mencionado que los animales solo se podrán identificar a nombre de un criador, si este se encuentra registrado en el Registro de Criadores de Animales de Compañía. Asimismo, los animales con los que se realice la actividad de cría deberán estar inscritos como reproductores en el Registro de Animales de Compañía. La Ley menciona la cría comercial y puntual y deja pendiente de desarrollo posterior los tipos de criadores y las condiciones para su autorización y condiciones de cría.

En relación a la venta se introducen una serie de restricciones con el objetivo de evitar la compra compulsiva y garantizar las condiciones de bienestar de los animales objeto de venta.

De esta forma, la venta de perros, gatos y hurones en tiendas ha quedado prohibida desde el pasado 29 de septiembre y solo se pueden vender si se trata de criadores registrados. Dado que actualmente no se dispone del registro de criadores que contempla el SICERPA, la condición de criador registrado queda supeditada a lo que establezca la comunidad autónoma correspondiente. Asimismo, es importante aclarar que la ley establece una edad mínima de venta de 2 meses, pero si la venta se realiza desde un establecimiento de cría distinto al de nacimiento, esta edad se eleva a los 4 meses.

Junto a la prohibición de venta en tiendas, que solo afecta a los perros, gatos y hurones, se prohíbe la venta directa de cualquier animal

de compañía a través de internet, portales web o cualquier sistema telemático. Esta prohibición no afecta a la posibilidad de anunciar la venta de un animal a través de su criador o establecimiento de venta debiendo indicar el número de registro de criador o del núcleo zoológico de venta así como la identificación de los animales en caso de disponer de identificación individual obligatoria.

4.5. Sacrificio 0

Con respecto a los animales abandonados, la Ley armoniza a nivel nacional la obligación del denominado “sacrificio 0”, entendido como la prohibición de sacrificar a animales sanos que han sido abandonados, aunque concurren causas económicas o la superpoblación de los centros que los acogen. Las restricciones al sacrificio masivo de animales en los centros de recogida se contemplaron por primera vez en la normativa autonómica en 1997 con la ley 5/1997, de 24 de abril, de protección de los animales de compañía de Castilla y León al recoger en su artículo 21 que *“sólo se podrá sacrificar a los animales en poder de las Administraciones Públicas o de sus entidades colaboradoras cuando se hubiera realizado sin éxito todo lo razonablemente exigible para buscar un poseedor y resultara imposible atenderlos por más tiempo en las instalaciones existentes al efecto”* pero no fue hasta 2008, con la aprobación del Decreto Legislativo 2/2008, de 15 de abril, por el que se aprueba el Texto refundido de la Ley de protección de los animales de Cataluña, cuando se tuvo la primera Ley de sacrificio 0 en España. Hasta la publicación de La Ley, el sacrificio 0 solamente era obligatorio en 7 comunidades autónomas.

La ley prohíbe expresamente el sacrificio en las siguientes circunstancias: cuestiones económicas, de sobrepoblación, carencia de plazas, imposibilidad de hallar adoptante en un plazo determinado, abandono del responsable legal, vejez, enfermedad o lesión con posibilidad de tratamiento (paliativo o curativo), por problemas de comportamiento que puedan ser reconducidos, y cualquier otra casusa asimilable. Solo estaría permitido el sacrificio si existe un riesgo para la salud pública o por motivos de seguridad para las personas o animales y siempre debe estar justificado por la autoridad competente.

Aunque la ley aborda en el mismo artículo el sacrificio y la eutanasia, son términos que no deben confundirse, ya que la eutanasia, aunque se provoque la muerte del animal, el objetivo de la misma tal y como se define en la ley, es evitar un sufrimiento inútil al animal.

4.6. Requisitos específicos para la tenencia de perros

Por último, por la novedad y la repercusión pública que ha tenido desde la publicación de la ley, es conveniente mencionar 2 requisitos adicionales para la tenencia de perros:

4.6.1. Curso de tenencia responsable

La Ley establece como obligatorio para todas las personas que opten a ser titulares de un perro, la realización de un curso sobre tenencia responsable. Este curso será obligatorio por lo tanto cuando se vaya a adquirir un perro desde la entrada en vigor del real decreto que desarrolle el contenido del mismo, independientemente de que ya se haya sido titular con anterioridad. Este curso será gratuito, con validez indefinida. Se fomentará su realización en línea y el borrador de real decreto que lo desarrolla prevé determinadas excepciones a su obligatoriedad, como por ejemplo las personas que dispongan de la licenciatura o grado en veterinaria.

4.6.2. Seguro de responsabilidad civil

El seguro de responsabilidad civil es obligatorio para los titulares de perros considerados como potencialmente peligrosos según la normativa específica y algunas CCAA extendían esta obligatoriedad a todos los titulares de perros. Con la entrada en vigor de la Ley, este requisito se armoniza a nivel nacional, aunque las características del mismo quedan pendientes de desarrollo reglamentario. No obstante, el seguro deberá estar contratado por la persona titular del mismo, cubrir los daños a terceros cuando es conducido tanto por su titular como por las personas responsables y se aceptarán otros seguros que incluyan esta cobertura sin la necesidad de contratar un seguro específico para ello.

5. OPORTUNIDADES Y RETOS

Las nuevas obligaciones establecidas por la Ley generan tanto oportunidades como nuevos retos que deberán ser abordados para avanzar en la protección y el bienestar de los animales de compañía.

5.1. Retos

El reto más acuciante es terminar con el desarrollo reglamentario de la ley para que esta sea aplicable en su totalidad, contando con un consenso tanto del sector como de las administraciones implicadas.

Para una aplicación total de la ley, se prevé la aprobación de un real decreto de desarrollo, una orden ministerial que regulará tanto Consejo Estatal de Protección Animal como el Comité Científico y Técnico para la Protección y Derechos de los Animales y dos reales decretos, que versarán sobre los listados positivos y la ordenación de los núcleos zoológicos. Además, se ha consultado públicamente la posibilidad de elaborar una ley de grandes simios tal y como se recoge en la disposición adicional cuarta de la Ley.

Para posibilitar y facilitar la aplicación de la Ley en todo su contenido es fundamental disponer del apoyo financiero y técnico de todas las administraciones. En general el mayor esfuerzo en cuanto a requisitos y obligaciones les corresponde a las entidades locales, y es mayor aún en los municipios más pequeños y zonas rurales. Será fundamental el apoyo en aspectos relacionados con la capacidad y servicios de los centros públicos de protección animal, para garantizar el bienestar de los animales en aplicación del sacrificio 0 y la gestión de población de gatos comunitarios, posibilitando el desarrollo del programa de gestión en su totalidad.

Otros retos a los que se enfrenta la nueva normativa es la coexistencia de normativa nacional, que es aplicable en su totalidad en aquellos aspectos básicos de la ley pero que a su vez debe complementarse con la legislación autonómica en aquellos aspectos no básicos. Por lo tanto, la coordinación y en trabajo en conjunto entre la administración central y autonómica es fundamental.

Por último, la coexistencia de animales, fundamentalmente perros que están dentro y fuera de la ley según el uso de estos, genera una complejidad técnica y administrativa, debiendo establecer criterios lo más definidos posibles para la aplicación de la misma.

5.2. Oportunidades

En relación a las oportunidades, la introducción de nuevos requisitos como el listado positivo y fundamentalmente el desarrollo normativo de colonias felinas sitúan a España como referente a nivel comunitario en esta materia, mejorando la imagen del país en cuanto a bienestar animal se refiere. Abordar aspectos que aún no están consolidados a nivel de la Unión Europea, permiten que la experiencia adquirida sea referente para otros países, ocupando una posición de liderazgo, fomentando la participación técnica de nuestro país y la aumentando la in-

fluencia en la toma de decisiones si se abordan estas cuestiones en futuras normativas de la Unión.

Con el desarrollo de los registros nacionales, especialmente el Registro de Animales de Compañía y la colaboración entre administraciones públicas y otras entidades relacionadas que permitan el desarrollo de la estadística nacional se podrán diseñar actuaciones, planes de acción y políticas públicas concretas y enfocadas a abordar la raíz de los problemas que generan el maltrato y el abandono de animales de compañía y dimensionar la gravedad del problema de cara a presupuestar la financiación necesaria para ello, mejorando la eficacia y eficiencia de la administración.

Las nuevas obligaciones también crean oportunidades a nivel profesional como el desarrollo de plataformas de gestión de control poblacional y en el sector veterinario, la aplicación de medicina de colectividades en animales de compañía es imprescindible.

Los registros de criadores y de entidades de protección, así como los requisitos específicos para la identificación y cría de animales permitirán ordenar, controlar y profesionalizar el sector, evitando las prácticas fraudulentas y mejorando la calidad de los servicios de todas las entidades implicadas.

Además, con la creación tanto del Consejo Estatal de Protección Animal como del Comité Científico y Técnico para la Protección y Derechos de los Animales, se posibilitan foros de intercambio en los que participarán todos los agentes implicados repercutiendo así en un mayor conocimiento de la materia y posibilitando la toma de decisiones consensuadas.

Por último, destacar el enfoque integral de la ley, ya que hace especial hincapié además de determinados requisitos y obligaciones, aborda el tema de la tenencia responsable a través de la formación, concienciación e introducción de los principios de protección animal en el ámbito educativo. Esta labor es lenta pero imprescindible para la consecución de los objetivos a largo plazo.

**BIOMARCADORES PARA EVALUAR SALUD Y
BIENESTAR ANIMAL:
UNA ACTUACIÓN SOBRE LAS APLICACIONES DE LA
SALIVA**

PROF. DR. D. JOSÉ JOAQUÍN CERÓN MADRIGAL

*Catedrático de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Murcia
Diplomado del Colegio Europeo de Patología Clínica Veterinaria*

11 de noviembre de 2024

RESUMEN

El uso de la saliva en veterinaria ha ganado importancia en los últimos años debido a su facilidad de obtención, al no provocar estrés ni dolor evidentes en el animal. La saliva, además de permitir la identificación de agentes patógenos, es una fuente de biomarcadores que son utilizados para evaluar la salud y bienestar general. Los distintos biomarcadores que pueden ser detectados se relacionan con el estrés, la inflamación, el sistema inmune o el estado redox. Además, también se pueden determinar marcadores relacionados con el estado general del animal y elementos traza y de detección de sepsis. De esta manera, se pueden formar paneles incluyendo varios grupos de biomarcadores dentro del concepto conocido como sialoquímica. Se espera que en el futuro

ro que se pueda ampliar el uso y aplicarlo a nivel rutinario en las diferentes especies animales.

Palabras clave: saliva, inflamación, estrés, biomarcadores.

SUMMARY

The use of saliva in veterinary has gained importance due in the last years to its ease of sampling, without causing evident stress or pain in the animal. In addition to identifying pathogens, it is a source of biomarkers used to evaluate general pig health and well-being. The different biomarkers that can be detected are related to stress, inflammation, the immune system or redox state. In addition, biomarkers related with the general status of the animals and trace elements and also markers of sepsis can be measured. In this way, panels can be formed including several groups of these biomarkers inside the concept known as sialochemistry. It is expected that in the future the use of these markers can be adapted at a routine level in pig production systems.

Keywords: saliva, inflammation, stress, biomarkers.

1. CONCEPTOS GENERALES

El uso de muestras que pueden ser obtenidas de forma no invasiva, como la saliva, pelo, heces, leche o heces, para evaluar la salud y el bienestar animal, está teniendo un interés creciente en los últimos años. Dentro de esto la saliva es un fluido que está siendo cada vez más utilizado como muestra biológica para la determinación de biomarcadores, tanto a nivel de humana como en medicina veterinaria, debido a sus ventajas en comparación con el uso de sangre, que es la muestra que tradicionalmente se ha venido empleando (Tvarijonaviciute *et al.*, 2020).

En esta línea la saliva es una muestra que tiene muchas ventajas relacionadas con su obtención: ya que se puede tomar por métodos no invasivos y en general fáciles y simples, y el procedimiento de muestreo no produce dolor ni un estrés evidente en el animal. Además, no requiere de personal especializado para su recogida. Por todo ello, la saliva resulta muy útil en monitorizaciones a lo largo del tiempo ya que permite realizar muestreos repetidos de forma fácil en cualquier lugar sin necesidad de personal especializado (Cerón, 2019).

De esta forma, el uso de saliva puede dar lugar a aplicaciones prácticas interesantes:

- En ***animales de compañía*** como perros y gatos, los dueños tras una formación básica pueden obtener muestras de sus mascotas, minimizando el estrés asociado a la muestra de sangre y la visita a la clínica o al hospital veterinario.
- A ***nivel de granja***, el personal propio puede tomar las muestras dando lugar a la posibilidad de realizar análisis de forma más frecuente y por lo tanto de la obtención de más datos que puede ser usados para un mejor control de la salud y el bienestar animal. La facilidad de la toma de saliva para los análisis de laboratorio puede permitir intervenciones y actuaciones más rápidas y precisas, dando lugar a una mejora general de la calidad y productividad de las granjas. En el caso particular de algunas especies como el porcino, la saliva es una muestra muy interesante debido a que la toma de sangre suele ser estresante, tanto para el animal como para la persona que la realiza, ya que resulta necesaria la inmovilización del animal mediante una trampa de nariz o lazo (Martínez-Miró *et al.*, 2016). Sin embargo, a excepción de cuando se usan animales muy jóvenes, el muestreo de saliva se suele llevar a cabo de forma fácil y rápida, tanto de forma individual como colectiva por medio de cuerdas.
- Para los investigadores que trabajan con ***animales de experimentación***, la saliva puede permitir que sus proyectos experimentales cumplan de forma más fácil los requerimientos de los Comités de Ética y Experimentación animal, y que sean aceptados más fácilmente por las sociedades de defensa y bienestar animal.

Uno de los usos actuales de la saliva es para ***el diagnóstico de enfermedades infecciosas***, tanto del patógeno directamente por medio de pruebas analíticas que detectan DNA o RNA, como la reacción de cadena de la polimerasa (PCR), como de los anticuerpos que produce el animal por medio de técnicas inmunológicas. Hay revisiones bastante detalladas sobre el tema y artículos publicados en los últimos años que proporcionan datos e información detallada sobre este campo y el potencial que presenta en el campo veterinario (Prickett y Zimmerman, 2010). De esta forma, se ha descrito que se pueden detectar múltiples patógenos en saliva, existiendo laboratorios comerciales y centros de investigación que ofrecen estos análisis de rutina, sobre todo en algunas especies como el cerdo (Henao-Díaz *et al.*, 2020), aunque realmente se puede aplicar en cualquier especie animal como es el caso de la leishmaniosis canina, en la que puede detectar tanto directamente el agente

en saliva, como los anticuerpos producidos contra él (Cantos-Barreda *et al.*, 2020) . En el caso concreto de la leishmaniosis canina, la cuantificación de los anticuerpos IgG2 contra la leishmania en saliva puede ser usada para establecer un diagnóstico, existiendo una alta correlación entre los niveles de anticuerpos en saliva y suero, y también se puede aplicar para monitorizar cambios en las concentraciones de estos anticuerpos durante el tratamiento (Cantos-Barreda *et al.*, 2018). Además, como las muestras se obtienen de forma sencilla, estos análisis se pueden realizar de forma más frecuente, permitiendo un mejor control de la posible presencia de agentes patógenos en los animales.

Por otro lado, en la saliva también se pueden medir **biomarcadores que proporcionen información general sobre el estado de salud y bienestar de los animales**, ya que es un fluido que puede mostrar cambios fisiopatológicos en su composición cuando hay situaciones de estrés o dolor o enfermedad, biomarcadores sobre los que nos centraremos en este trabajo.

Nuestra experiencia con estos marcadores empezó cuando nuestros primeros intentos para medir CRP en saliva de perros con ensayos convencionales no funcionaron. Esto nos llevó a pensar como hipótesis de que la CRP estaba en cantidades muy bajas en saliva y desarrollamos un ensayo ultrasensible para detectar concentraciones muy bajas de este analito. Usando este ensayo pudimos describir por primera vez que la CRP se puede detectar y medir de forma precisa y exacta en la saliva y apreciamos que esta proteína estaba en microgramos/litro en este fluido, concentraciones que son 1000-veces más bajas que en suero donde está en miligramos/litro (Tecles *et al.*, 2003; Parra *et al.*, 2005). También observamos que incluso a concentraciones tan bajas, la CRP en saliva estaba todavía correlacionada ($r = 0.87$) con la CRP en suero de perros. Posteriormente en humana se ha descrito una correlación similar entre la CRP de saliva y suero (Punyadeera *et al.*, 2011). Estos descubrimientos iniciales permitieron la expansión del conocimiento sobre esta proteína contribuyendo al aumento de las mediciones y el uso de la CRP en saliva en diferentes especies animales y también en humana, incluyendo aplicaciones de un alto valor tanto desde el punto de vista clínico como social, como la aplicación de la CRP en saliva para la evaluación cardio-respiratoria de niños en África (Naidoo *et al.*, 2018).

Actualmente, de forma global la saliva puede ser considerada como una muestra útil para su aplicación y el uso práctico en la medición de marcadores útiles para la evaluación del estrés, respuesta inmu-

ne y detección de patógeno. De forma adicional la saliva tiene un amplio futuro para ser aplicada y usada a nivel de laboratorio para otras aplicaciones clínicas y diagnósticas adicionales. En este texto se van a proporcionar algunas ideas generales y una visión global de los conceptos generales y básicos y las aplicaciones actuales y potenciales de la saliva como una muestra biológica.

2. PERFILES ANALÍTICOS QUE SE PUEDEN HACER EN SALIVA

La saliva puede variar su composición analítica ante diferentes situaciones como enfermedad, estrés e incluso emociones positivas (Greabu *et al.*, 2009). Este es el motivo por el que, actualmente, la saliva se considera un fluido diagnóstico en el que se pueden medir un conjunto de biomarcadores al igual que ocurre en una bioquímica sanguínea, con las ventajas indicadas anteriormente (Yoshizawa *et al.*, 2013). No obstante, en algunos casos la interpretación de los marcadores y la forma de medir los analitos en saliva y sangre puede tener diferencias, como comentaremos durante este trabajo que deben ser tenidas en cuenta.

En saliva se pueden evaluar varios grupos de marcadores:

- **Para evaluar el estrés.** El cortisol es el biomarcador más frecuentemente evaluado, permitiendo la evaluación del eje Hipo-tálamo-Hipofisario-Adrenal (HPA) (Contreras-Aguilar *et al.*, 2019). Es importante indicar que en saliva se mide sólo la fracción libre, que no va unida a proteínas, y que es la biológicamente activa, a diferencia con el suero donde se mide la fracción libre y la unida a proteínas.

Para tener una visión más amplia de la respuesta al estrés se pueden medir de forma adicional la cromogranina A (CgA), o la alfa amilasa (sAA) como biomarcadores del Sistema Nervioso Simpático (SNS). Estos biomarcadores aumentan en situaciones de estrés agudo y son de gran interés a la hora de monitorizar la presencia de estrés psicológico agudo en diferentes situaciones que pueden asociarse al manejo, alojamiento o interacciones de los animales; o en algunas situaciones de enfermedad relacionadas con el dolor o malestar (Martínez-Miró *et al.*, 2016). Aunque hay evidencias de que la cromogranina A aumenta en situaciones de estrés crónico (Casal *et al.*, 2017).

Además de los anteriores analitos mencionados, recientemente se ha comprobado la asociación entre la actividad esterasa total (TEA) y sus componentes (butirilcolinesterasa [BChE], lipasa, o anhidrasa

carbónica [CA-VI]) con diferentes situaciones de estrés en animales, tanto psicológico como de dolor por enfermedad, ya que hay indicios de que sus concentraciones en saliva están relacionadas con el SNS (Cerón *et al.*, 2022).

También como comentaremos posteriormente de forma detallada está habiendo un interés creciente en la medición de marcadores en saliva que están más relacionados con emociones y bienestar positivo como la oxitocina (Mc Lean *et al.*, 2018).

Se debe resaltar que, en base a nuestra experiencia, el estudio de los cambios dentro de un individuo de un analito en saliva a diferentes tiempos o tras un estímulo, suele ser más informativo que cuando se comparan los valores con un grupo control. Esto es debido a la alta variabilidad entre individuos que presentan la mayoría de analitos en saliva relacionados con estrés. Esta alta variabilidad es tanto con respecto a los valores normales como con las respuestas individuales ante estímulos estresantes.

- **Para evaluar inflamación** en la saliva se pueden usar las proteínas de fase aguda (PFAs), que son marcadores más sensibles de inflamación. Dentro de este grupo de biomarcadores se puede incluir la proteína C-reactiva (CRP) que es una proteína mayor ya que aumenta en gran magnitud y de forma rápida, bajando también en poco tiempo tras el cese de la inflamación, y la haptoglobina (Hp) que es una proteína moderada porque los aumentos suelen ser menores, más lentos y tardan más en bajar.

Aunque ambas proteínas se encuentran en saliva en concentraciones hasta 1000 veces inferiores a las que se encuentran en suero (Cerón, 2019), pueden medirse si se emplean técnicas lo suficientemente sensibles como la fluorimetría en tiempo resuelto o la tecnología Alpha-LISA (Contreras-Aguilar *et al.*, 2019). Al igual que sucede en suero, ante un estímulo inflamatorio las concentraciones de Hp en saliva pueden aumentar hasta 10 veces y las de CRP en hasta 100 veces. De este modo, la CRP está considerada como una PFA mayor, mientras que la Hp se comporta más como una PFA moderada, siendo esta última más útil para detectar inflamaciones de curso crónico. Tanto la CRP como la Hp son marcadores altamente sensibles de inflamación, siendo capaces de detectar incluso la presencia de procesos subclínicos. Sin embargo, a pesar de su elevada sensibilidad resultan poco específicas para identificar la causa de la inflamación, por lo que harían falta pruebas más específicas con el fin de

llegar a un diagnóstico definitivo del proceso inflamatorio concreto que afecta al animal.

Existen otras proteínas de fase aguda que, aunque se han estudiado menos en saliva, también se podrían evaluar y recientemente se han descrito métodos para su medida. Entre estas se incluye la ferritina que se puede medir en saliva por métodos automatizados (Ortín-Bustillo *et al.*, 2022). También el inhibidor inter-Alfa-tripsina de cadena pesada (inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 [ITIH4] o proteína de fase aguda mayor del cerdo [Pig-Map]) se puede cuantificar en saliva y muestra incrementos en situaciones de inflamación como por ejemplo en meningitis causadas por *Streptococcus suis* (López-Martínez, *et al.*, 2023) y en diarreas causadas por *Escherichia coli* (Ortín-Bustillo *et al.*, 2023).

- **Para evaluar el sistema inmune**, se puede medir la enzima adenosina deaminasa (ADA) y sus isoenzimas ADA1 y ADA2, que se encuentran en valores diferentes en saliva según las distintas especies animales y que pueden proporcionar información sobre inmunidad celular e inflamación. Una particularidad que tiene el ADA es que, hasta hora en todas las especies estudiadas, la saliva es más sensible que el suero para detectar cambios en esta enzima, constituyendo un ejemplo de situación donde la saliva sería preferible al suero para la medición de un analito (Contreras-Aguilar *et al.*, 2020). El ADA aumenta en situaciones de inflamación y enfermedad en las diferentes especies animales, y es especialmente interesante en caballos con EGUS (Síndrome de úlcera glandular equina), los incrementos que se producen en saliva, que podrían ser una herramienta complementaria para diferenciar entre animales sanos y con esta enfermedad (Muñoz-Prieto, 2022).

También en saliva se puede medir diferentes tipos de inmunoglobulinas como IgG, IgM e IgA. Las dos primeras proceden sobre todo de sangre, mientras que la IgA se produce por las células plasmáticas de las glándulas salivares y puede estar aumentada en situaciones de estrés. También recientemente se ha descrito que en caballos con EGUS, la IgA está elevada en saliva, y se correlaciona con los niveles de ADA en saliva (Botia *et al.*, 2024). En este trabajo sin embargo se describe que los niveles de IgA en suero no están elevados, y se indica que posiblemente el aumento de IgA en saliva refleje la actividad de defensa de las mucosas ante este proceso.

Además, se pueden medir proteínas del grupo S100 como la S100A8-A9 o S100A12, que son marcadores de la respuesta inmune innata (Ceron *et al.*, 2023).

De forma global se puede indicar que en la saliva se pueden evaluar marcadores relacionados con varios componentes del sistema inmune:

- El sistema inmune no-específico por medio de las proteínas de fase aguda como CRP, Hp, SAA o ferritina y citoquinas que también se pueden medir en este fluido.
- El sistema inmune específico humoral mediante la medición de IgG e IgA.
- El sistema inmune específico celular como ocurre con la adenosin deaminasa.

No obstante, hay que indicar que hay cambios en estos analitos, como en la IgA en situaciones de estrés (Cerón *et al.*, 2022).

- **Para evaluar el estado redox**, se puede usar la saliva y, de esta forma, identificar situaciones que puedan dar lugar a un estrés oxidativo en los animales. Dentro de los analitos que se pueden evaluar a marcadores antioxidantes y oxidantes.

En cuanto a los marcadores de una *situación antioxidante*, la capacidad antioxidante total (TAC) de la saliva es un reflejo a nivel sistémico de la capacidad antioxidante del organismo y puede medirse utilizando diversos métodos como la capacidad antioxidante trolox-equivalente (TEAC), o mediante la capacidad de reducir el cobre de su forma cúprica a cuprosa (CUPRAC) o el hierro de su forma férrica a ferrosa (FRAS). Además, también es posible determinar sustancias antioxidantes no enzimáticas como el ácido úrico, o enzimas antioxidantes como catalasa, superóxido dismutasa o glutatión peroxidasa.

Por otra parte, en la saliva se pueden medir también marcadores del estado oxidativo. De esta forma, la saliva también resulta de utilidad para cuantificar sustancias derivadas de un *estado pro-oxidante* como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) o el ROS. Además permite evaluar el daño que estos agentes oxidantes producen en: (1) las proteínas mediante la medición de los productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP), y carbonilos, que permite estimar el efecto del estrés oxidativo sobre las proteínas, (2) los lípidos, mediante la medición en saliva de los TBARS (sustancias reactivas al ácido tio-

barbitúrico) que estima la concentración de malonaldehído, producido por el efecto del estrés oxidativo en los lípidos.

Todos estos biomarcadores han sido validados y utilizados de forma satisfactoria en saliva animal utilizando en muchas ocasiones métodos automatizados en diferentes especies, por ejemplo en vacas, observándose variaciones en situaciones de estrés relacionadas con el destete (Rubio *et al.*, 2021), ovejas con variaciones tras un esquileo (Rubio *et al.*, 2019a). También en el cerdo se ha demostrado que estos marcadores sufren un cambio en sus niveles salivares en situaciones fisiológicas cerdos con variaciones en lactación y también en situaciones de enfermedad. Los cambios que ocurren en las cerdas durante la lactación, pueden ser indicadores del estrés metabólico que sufren los animales en dicha etapa (Rubio *et al.*, 2019b). Con respecto a la relación de enfermedad, se ha observado que en algunos procesos infecciosos como en las meningitis por *S. suis* en el cerdo hay variaciones en los biomarcadores del equilibrio redox (López Martínez *et al.*, 2023) pero también en situaciones patológicas, como en animales con prolapso rectal o en aquellos que sufren dolor o malestar (Contreras-Aguilar *et al.*, 2019). Y aunque no se ha explorado con detalle en veterinaria, en medicina humana se está estudiando las posibles relaciones entre marcadores de estrés oxidativo y neoplasias (Nayyar *et al.*, 2018) que podrían tener también una amplia aplicación en el campo de animales de compañía.

- **Para evaluar el metabolismo y estado de diferentes órganos.** En el concepto sialoquímica incluye también la determinación de analitos que habitualmente se miden en suero o plasma pero que pueden también medirse en saliva, y que son marcadores del metabolismo y estado de diferentes órganos. Como por ejemplo enzimas hepáticas como las transaminasas, marcadores de función renal como urea y creatinina o del metabolismo muscular como creatina quinasa (CK) o lactato deshidrogenasa (LDH) y elementos inorgánicos como el Ca, P, Cu, Zinc o Fe entre otros.

La relación de estos analitos entre saliva y suero puede variar. En este punto, y tomando el perro como ejemplo, los niveles de urea y creatinina en saliva están altamente correlacionados con los niveles en suero, siendo en el caso de la urea las concentraciones muy similares, mientras que la creatinina tiene un valor más bajo en saliva que en suero posiblemente por las dificultades en el paso de suero a saliva por el mayor tamaño de esta molécula. Además, se ha visto que los dos analitos aumentan en insuficiencia renal crónica, siendo

la saliva una muestra que se puede usar como alternativa al suero en estas situaciones (Tvarijonaviciute *et al.*, 2018). Sin embargo hay analitos que están menos correlacionados con el suero, como las enzimas musculares (CK o LDH), pero que pueden aumentar también en casos de daño muscular (Tvarijonaviciute *et al.* 2017). También hay analitos como la glucosa o insulina que, aunque no muestran correlación entre saliva y suero en el caso de perro, si muestran cambios en saliva después de una administración de glucosa intravenosa (Muñoz-Prieto *et al.*, 2019).

Estos analitos también se han estudiado en otras especies como porcino y equino. En porcino, incrementos en CK, LDH, aspartato amino-transferasa (AST), fosfatasa alcalina (FAL) y γ -glutamyl transferasa (gGT) se han observado al momento del parto (Contreras-Aguilar *et al.*, 2021). Además, incrementos en la LDH se han asociado a situaciones de reducido bienestar animal (Escribano *et al.*, 2019). También se ha estudiado la influencia de la suciedad de la muestra en estos analitos, siendo de gran importancia, ya que en casos de muestras muy contaminadas con heces o alimento, las determinaciones de algunos de estos analitos no serían fiables (Franco-Martínez *et al.*, 2022).

En caballos, se ha indicado que en EGUS, varios analitos de este perfil general mostraron diferencias entre los grupos de animales con EGUS y caballos con signos clínicos parecidos pero otras enfermedades diferentes, teniendo estos analitos un alto potencial para poder diferenciar entre EGUS y otras enfermedades de signos clínicos similares. Estos analitos que mostraron cambios son calcio, triglicéridos y ácido úrico, que mostraron valores más altos en los caballos con EGUS, y la ferritina que mostró valores más altos en caballos con otras enfermedades (Muñoz-Prieto, 2022). Y se ha descrito que, en caballos con un tratamiento satisfactorio, hay aumentos significativos de bicarbonato y urea y descensos en CK en saliva (Muñoz *et al.*, 2024).

Estos perfiles pueden ir aumentando en el futuro. Por ejemplo, se podría también incluir un perfil para detectar sepsis en el que estaría incluido la procalcitonina y la aldolasa.

3. RECOMENDACIONES SOBRE COMO OBTENER Y PROCESAR LA SALIVA

En general y aunque puede haber pequeñas modificaciones y adaptaciones según la especie animal, se podrían hacer las siguientes recomendaciones para el muestreo y procesado de las muestras de saliva.

1. Uso de esponjas. Esto permite obtener saliva estimulada, que contiene menos contenido de mucina y por lo tanto menos viscosidad, dando lugar a un procesamiento y manejo de las muestras más fácil. Y nos permite obtener más volumen que usando el algodón del sistema salivette.
2. Si las muestras no van a ser procesadas en un tiempo corto, se recomienda la refrigeración o al menos guardarlas en un lugar frío hasta su llegada al laboratorio.
3. Las muestras se deben centrifugar para quitar las células y los restos de alimento. El protocolo de centrifugación que usamos en nuestro laboratorio es $3.000\times g$ durante 10 min a 4°C .
4. De forma ideal, las muestras deberían de ser almacenadas a -20°C o -80°C si no van a ser almacenadas de forma inmediata. La temperatura óptima de almacenamiento depende del analito. Por ejemplo, la CgA y el ADA son estables en saliva un año almacenados a -20°C ; mientras que se recomienda -80°C para un almacenamiento prolongado de sAA o BChE y las enzimas y biomarcadores de estrés oxidativo en general. De forma global y en general, los analitos a -80°C son más estables que a -20°C . Hay trabajos sobre este tema donde puede consultar información sobre la estabilidad de los diferentes analitos en saliva en diferentes condiciones de almacenamiento en saliva de cerdos (Escribano *et al.*, 2018) y humana (Barranco *et al.*, 2019).

4. UNA MENCIÓN ESPECIAL A UN MARCADOR DE EMOCIONES POSITIVAS: LA OXITOCINA

Tradicionalmente, se han venido utilizando diversos biomarcadores para monitorizar situaciones que generan un detrimento del bienestar animal o una situación del estrés. De esta forma los marcadores comentados anteriormente como el cortisol (relacionado con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal) o la alfa-amilasa, cromogranina A o esterasa total y sus componentes (relacionados con sistema nervioso simpático), se suelen asociar con *situaciones negativas de bienestar animal*.

Sin embargo, la monitorización de *emociones positivas* permite investigar desde otro punto de vista o enfoque este bienestar, pudiendo asociar situaciones concretas a efectos positivos en los animales. La medición de oxitocina en saliva se puede utilizar con este objetivo. La oxitocina es una hormona sintetizada en el hipotálamo que se considera básica para las relaciones sociales animales, siendo fundamental entre

otros aspectos para el reconocimiento social o la respuesta al miedo (Jones *et al.*, 2017). De forma fisiológica, además de su importante función durante el parto y la lactación, la presencia de esta hormona inhibe la secreción de glucocorticoides, reduciendo así los niveles de ansiedad y estrés. Los recientes avances en veterinaria han conseguido cuantificar la oxitocina en saliva y han realizado hallazgos interesantes en diferentes especies. Así han demostrado en el porcino su aplicación para detectar situaciones en las que el bienestar animal está comprometido al reducirse los niveles de esta hormona (López-Arjona *et al.*, 2020). De igual manera, en perro aquellas situaciones en las que experimenta emociones positivas, los niveles de oxitocina incrementan en saliva (López-Arjona *et al.*, 2021). Por lo tanto, se considera un marcador salivar que podría ser de gran utilidad para detectar emociones positivas y situaciones de bienestar.

A pesar del gran interés de esta hormona por su papel en la psicología y el comportamiento, uno de los principales problemas de la determinación de oxitocina en saliva es la **falta de ensayos** que permitan la medición directa de oxitocina sin procesos de tratamiento de la muestra que conlleven tiempo o son complicados de realizar, como extracción, liofilización y concentración de la muestra. Además, hay un escaso conocimiento sobre la forma de oxitocina presente en la muestra y su posible unión a otras moléculas. En general, existen muchas divergencias sobre la técnica que debe emplearse para su medición, así como la posibilidad de que diferentes técnicas de medida capturen diferentes componentes de la forma biológica que la oxitocina puede presentar. Los métodos tradicionalmente utilizados, como radioinmunoensayo o enzimoimmunoensayo tienen algunas desventajas, como el uso de material radioactivo en caso del primero o baja sensibilidad en el caso del segundo. Recientemente, se han desarrollado métodos basados en la tecnología AlphaLISA, que permiten determinar estas concentraciones de oxitocina en saliva en saliva de diferentes especies sin necesidad de ningún procesamiento previo adicional a la centrifugación de la muestra (López-Arjona *et al.*, 2021).

5. NUEVOS ABORDAJES: LA SIALOQUIMICA Y EL CONCEPTO ONE-HEALTH

En línea con lo expuesto anteriormente, recientemente se ha descrito en veterinaria el término de **sialoquímica**, que consiste en la medición de un perfil de analitos en saliva pudiendo incluir biomarcadores que se pueden usar para evaluar el estrés, la inflamación, la respuesta

inmune, sepsis estado oxidativo y metabolismo y estado general del animal (Cerón *et al.*, 2022; Contreras-Aguilar *et al.*, 2021). Este término deriva de del concepto de “sialochemistry” de medicina humana (sialoquímica en su traducción al español) (Miller *et al.*, 2012). Dentro de la sialoquímica se pueden incluir todos los diferentes perfiles analíticos y marcadores que se han estudiado y descrito en este trabajo.

Con respecto al concepto ***One-Health*** la saliva representa una muestra muy interesante y un ejemplo de aplicación de la perspectiva *One Health*:

- Hay un alto número de métodos bioquímicos que se puede adaptar de forma fácil de las muestras veterinarias a las humanas y a la inversa, especialmente aquellos, como urea, creatinina, creatinin quinasa, lactado dehydrogenasa y otras enzimas, que pueden medirse por métodos espectrofotométricos. También ensayos heterólogos de humana con anticuerpos que tienen reactividad cruzada para especies veterinarias se pueden aplicar, como por ejemplo la medición de CRP en suero de perro con ensayos de humana (Muñoz Prieto *et al.*, 2017).
- Enfermedades zoonóticas puede ser potencialmente detectadas en saliva de humana y veterinaria por ensayos similares.
- Todas estas similitudes y sinergias desde el punto de vista analítico, hacen que la saliva sea un campo muy productivo para las colaboraciones entre laboratorios y grupos de investigación en veterinaria y humana. Por ejemplo, en nuestro caso la saliva ha facilitado la colaboración e interacción con grupos de investigación en una amplia variedad de casos como odontología, psicología, enfermedades infecciosas, endocrinología o ciencias del deporte. Estas colaboraciones entre investigadores de medicina y veterinaria son aspectos que sin duda se desarrollarán más en el futuro.

6. APLICACIONES FUTURAS, LIMITACIONES Y PUNTOS A MEJORAR

En la actualidad, los biomarcadores de saliva se emplean sobre todo en investigación, experimentación y en pruebas para evaluar cómo influyen distintos compuestos como vacunas, fármacos, reductores de estrés o inmunomoduladores en los diferentes analitos presentes en saliva. También se pueden estudiar los efectos que los cambios en los sistemas de producción o bioseguridad ocasionan en las diferentes rutas

fisiológicas sobre los que los marcadores de saliva dan información. Ya que como se ha comentado, la saliva contiene marcadores para evaluar el bienestar, la inflamación, el sistema inmune o el estado oxidativo.

Se espera que en el futuro se sigan generando mayores conocimientos en este tema y, por lo tanto, se pueda ir incorporando el uso de biomarcadores en saliva de forma rutinaria en los análisis de diferentes especies, ya que, por ejemplo:

- Las PFAs tienen un alto potencial para detectar de forma precoz cualquier enfermedad inflamatoria y monitorizar el tratamiento.
- La procalcitonina, aldolasa y proteínas del grupo S-100 podrían detectar la sepsis, contribuyendo a optimizar el uso de antibióticos.
- La oxitocina, junto con otros marcadores de estrés, pueden detectar situaciones donde no hay un bienestar óptimo y permitir que se inicien medidas para solventarlas.
- También las propiedades de la saliva la hacen especialmente útiles para programas nacionales e internacionales para el control y la eliminación de enfermedades infecciosas, ya que se puede muestrear un alto número de individuos en una población de una forma fácil y no-invasiva. Sobre esto, la existencia de publicaciones sobre guías de muestreo para las evaluaciones poblacionales de patógenos en animales, como las que se han publicado en el cerdo (Rotolo *et al.*, 2017), son muy útiles para la detección y control de enfermedades.

Hay que indicar que desde un punto de vista más amplio, el desarrollo de técnicas “ómicas” como la proteómica, genómica, o metabolómica, a la vez que el estudio de posibles cambios en las isoformas de proteínas, glicosilación o fosforilación en diferentes enfermedades puede abrir la posibilidad de descubrir nuevos marcadores que pueden ser útiles en el diagnóstico, pronóstico y monitorización del tratamiento en diversas enfermedades.

El uso de la saliva tiene varias *limitaciones*, por ejemplo, el hecho de que algunos animales pueden ser reticentes al muestreo de saliva y de que en ocasiones los volúmenes obtenidos pueden ser bajos.

También hay algunos *consejos* a tener en cuenta cuando se usa la saliva:

- Es importante estandarizar los métodos de toma de muestra y los procedimientos de procesado. También se deben de aplicar las condiciones de almacenamiento óptimas según los analitos que se vayan a medir.
- La forma de dar los resultados también debe de ser estandarizada, ya que por ejemplo en el caso de la alfa-amilasa la forma de expresar los valores puede influenciar en su interpretación (Contreras Aguilar *et al.*, 2017).
- También se debe tener en consideración que algunos materiales como el algodón, no deberían ser usados para tomar saliva para la cuantificación en ella de algunas moléculas como la testosterona ya que puede interferir con los resultados (Shirtcliff *et al.*, 2001).
- De forma global se pueden hacer estudios piloto para verificar que los procedimientos de toma de muestra y procesado y almacenamiento no interfieren con los ensayos.

En cuanto a los *puntos para mejorar*, hay sin duda muchos aspectos para la mejora de los ensayos para medir compuestos en saliva, especialmente para aquellos analitos que están presentes en concentración más baja en saliva que en suero y que no se pueden detectar por métodos convencionales. Estos ensayos deberían de ser altamente sensibles y a la misma vez rápidos y fáciles de aplicar.

También existe una necesidad de aumentar la investigación en ciencias básicas para proporcionar un mejor conocimiento de los mecanismos que hay detrás de los cambios que se produce en saliva, especialmente en el caso de analitos donde no hay correlación entre saliva y suero. También va a ser de interés conocer mejor como algunos factores como la enfermedad periodontal, ritmos circadianos, edad o sexo o estado de suciedad de la muestra pueden influenciar los analitos en saliva. Algunos de estos factores, como los ritmos circadianos (Ortín-Bustillo *et al.*, 2022) y el efecto el nivel de suciedad y contaminación por heces o pienso (Franco-Martínez *et al.*, 2022), han sido estudiado en el cerdo, pero sería interesante realizar estos estudios en otras especies para poder tener unas determinaciones analíticas fiables y poder interpretar los resultados analíticos de forma adecuada. Además, debería de generarse más conocimiento sobre la influencia de la comida, bebida, estimulación con sustancias ácidas para aumentar el volumen, entre otras investigaciones.

En conclusión, el uso de saliva permite evaluar una serie de biomarcadores que pueden ser muy apropiados para su uso tanto en investigación como a nivel de práctico en veterinaria. Presenta como ventaja principal el hecho de que el dueño del animal en el caso de pequeños animales, personal técnico de animalarios o el personal de la granja en animales de producción puede tomar fácilmente la muestra permitiendo un análisis más frecuente de la condición animal y, por lo tanto, un mejor control del estado sanitario y del bienestar. Esto ayudará a la toma de decisiones clínicas de forma rápida, mejorando la productividad y el bienestar animal.

REFERENCIAS

- [1] Barranco T, Rubio C, Tvarijonaviciute A, Rubio M, Damia E, Lamy E. (2019). Changes of salivary biomarkers under different storage conditions: effects of temperature and length of storage. *Biochem medica*. 2019;29.
- [2] Botia M, Martin-Cuervo M, Martinez-Subiela S, Ceron JJ, Ayala I, Hansen S, Muñoz-Prieto A. (2024). Changes in Immunoglobulins G and A in the Saliva and Serum of Horses with Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS) and Their Relationship with Other Immune and Redox Status Biomarkers. *Biology*, 13, 11.
- [3] Cantos-Barreda A, Escribano D, Cerón JJ, Tecles F, Bernal LJ, Martínez-Subiela S. (2018). Changes in the concentration of anti-Leishmania antibodies in saliva of dogs with clinical leishmaniosis after short-term treatment. *Vet Parasitol*. 2018;254:135–41.
- [4] Cantos-Barreda A, Escribano D, Siriyasatien P, Cerón JJ, Thomas MC, Afonso-Lehmann RN, López MC, Bernal LJ, Phumee A, Lubas G, Martínez-Subiela S. (2020). Detection of Leishmania infantum DNA by real-time PCR in saliva of dogs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. Dec;73:101542.
- [5] Casal N, Manteca X, Escribano D, Cerón JJ, Fàbrega E. (2017) Effect of environmental enrichment and herbal compound supplementation on physiological stress indicators (chromogranin a, cortisol and tumour necrosis factor- α) in growing pigs. *Animal*. 11:1228–36.
- [6] Cerón J. J. (2019). Acute phase proteins, saliva and education in laboratory science: an update and some reflections. *BMC Veterinary Research*. 15(1), 197.

- [7] Cerón JJ, Contreras-Aguilar MD, Escribano D, Martínez-Miró S, López-Martínez MJ, Ortín-Bustillo A, Franco-Martínez L, Rubio CP, Muñoz-Prieto A, Tvarijonaviciute A, López-Arjona M, Martínez-Subiela S, Tecles F. (2022). [Basics for the potential use of saliva to evaluate stress, inflammation, immune system, and redox homeostasis in pigs.](#) *BMC Vet Res.* 2022 Feb 28;18(1):81.
- [8] Cerón JJ, Ortín-Bustillo A, López-Martínez MJ, Martínez-Subiela S, Eckersall PD, Tecles F, Tvarijonaviciute A, Muñoz-Prieto A. (2023). [S-100 Proteins: Basics and Applications as Biomarkers in Animals with Special Focus on Calgranulins \(S100A8, A9, and A12\).](#) *Biology (Basel).* Jun 19;12(6):88.
- [9] Contreras-Aguilar MD, Escribano D, Martínez-Subiela S, Martínez-Miró S, Rubio M, Tvarijonaviciute A (2017). Influence of the way of reporting alphaamylase values in saliva in different naturalistic situations: a pilot study. *PLoS One.* 2017;27(6):12.
- [10] Contreras-Aguilar MD, Escribano D, Martínez-Miró S, López-Arjona M, Rubio CP, Martínez-Subiela S, Cerón J J, Tecles, F. (2019). Application of a score for evaluation of pain, distress and discomfort in pigs with lameness and prolapses: cor-relation with saliva biomarkers and severity of the disease. *Research in Veterinary Science*, 126, 155–163.
- [11] Contreras-Aguilar MD, Tvarijonaviciute A, Monkeviciene I, Martín-Cuervo M, González-Arostegui, LG, Franco-Martínez L, Cerón JJ, Tecles F, Escribano D. (2020). Characterization of total adenosine deaminase activity (ADA) and its isoenzymes in saliva and serum in health and inflammatory conditions in four different spe-cies: an analytical and clinical validation pilot study. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 384.
- [12] Contreras-Aguilar MD, López-Arjona M, Martínez-Miró S, Escribano D, Hernán-dez-Ruipérez F, Cerón J J, Tecles F. (2021). Changes in saliva analytes during pregnancy, farrowing and lactation in sows: A sialochemistry approach. *Veterinary Journal* (London, England: 1997), 273, 105679
- [13] Escribano D, Contreras-Aguilar M, Tvarijonaviciute A, Martínez-Miró S, Martínez-Subiela S, Cerón J. (2018). Stability of se-

lected enzymes in saliva of pigs under different storage conditions: a pilot study. *J Vet Med Sci.* 80:1657–61.

- [14] Escribano D, Horvatić A, Contreras-Aguilar MD, Guillemín N, CerónJJ, Tecles F, Martínez-Miró S, Eckersall PD, Manteca, Mrljak, V (2019). Changes in saliva proteins in two conditions of compromised welfare in pigs: An experimental induced stress by nose snaring and lameness. *Research in Veterinary Science*, 125, 227–234.
- [15] Franco-Martínez L, Ortín-Bustillo A, Rubio CP, Escribano D, López-Arjona M, García-Manzanilla E, Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Tecles F (2022). Effects of pen faeces and feed contamination in biomarkers determination in oral fluid of pigs. *Research in Veterinary Science*, 152, 403–409.
- [16] Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Didilescu A, Spinu T, Totan C, Miricescu D, Radulescu R. (2009). Saliva: a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *Journal of Medicine and Life*, 2(2), 124–132
- [17] Henao-Díaz A, Giménez-Lirola L, Baum DH, Zimmerman J. (2020). Guidelines for oral fluid-based surveillance of viral pathogens in swine. *Porcine Health Management*, 6, 28.
- [18] Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R, Wahlestedt C. (2017). [Oxytocin and social functioning](#). *Dialogues Clin Neurosci.* Jun; 19(2):193-201.
- [19] López-Arjona M, Escribano D, Mateo SV, Contreras-Aguilar MD, Rubio CP, Tecles F, Cerón JJ, Martínez-Subiela S. (2020). [Changes in oxytocin concentrations in saliva of pigs after a transport and during lairage at slaughterhouse](#). *Res Vet Sci.* Dec;133: 26-30.
- [20] López-Arjona M, Mateo SV, Cerón JJ, Martínez-Subiela S. (2021). [Changes in salivary oxytocin after stroking in dogs: Validation of two assays for its assessment](#). *Res Vet Sci.* 2. May; 136:527-534.
- [21] López-Martínez MJ, Ornelas M, Amarie RE, Manzanilla EG, Martínez-Subiela S, Tecles F, Tvarijonaviciute A, Escribano D,

- González-Bulnes A, Cerón JJ, López-Arjona M, Muñoz-Prieto A. (2023). Changes in salivary biomarkers of stress, in-flammation, redox status, and muscle dam-age due to *Streptococcus suis* infection in pigs. *BMC Veterinary Research*, 19(1), 100.
- [22] MacLean EL, Gesquiere LR, Gee N, Levy K, Martin WL, Carter CS. Validation of salivary oxytocin and vasopressin as biomarkers in domestic dogs. *J Neurosci Methods*. 2018;293:67–76.
- [23] Martínez-Miró S, Tecles F, Ramón M, Escribano D, Hernández F, Madrid J, Orengo, J, Martínez-Subiela S, Manteca X, Cerón JJ. (2016). Causes, consequences and biomarkers of stress in swine: an update. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 171.
- [24] Miller BE., Deutsch O, Redlich M., Kont-tinen YT, Benoliel R, Zaks B, Davi-dovich, E, Palmon A, Aframian D J (2012). Sialo-chemistry and cortisol lev-els in patients with Sjogren’s syndrome. *Oral Diseases*, 18(3), 255–259.
- [25] Muñoz-Prieto A, Tvarijonaviciute A, Escribano D, Martínez-Subiela S, Cerón JJ (2017). [Use of heterologous immunoassays for quantification of serum proteins: The case of canine C-reactive protein.](#) *PLoS One*. Feb 21;12(2):e0172188.
- [26] Muñoz-Prieto A, Escribano D, Ceron JJ, Martinez-Subiela S, Tvarijonaviciute A. (2019). Glucose, fructosamine and insulin measurements in saliva of dogs: variations after an experimental glucose administration. Domestic animal endocrinology. *Domest Anim Endocrinol*, 66:64–71.
- [27] Muñoz-Prieto A, Cerón JJ, Rubio CP, Contreras-Aguilar MD, Pardo-Marín L, Ayala-de la Peña I, Martín-Cuervo M, Holm Henriksen IM, Arense-Gonzalo JJ, Tecles F, Hansen S. (2022). [Evaluation of a Comprehensive Profile of Salivary Analytes for the Diagnosis of the Equine Gastric Ulcer Syndrome.](#) *Animals (Basel)*, 2022, Nov 23;12(23):3261.
- [28] Muñoz-Prieto A, Llamas-Amor E, Cerón JJ, Hansen S (2024) [Changes in saliva analytes in equine gastric ulcer syndrome \(EGUS\) after treatment: a pilot study.](#) *Res Vet Sci*. Aug;176: 105346.
- [29] Naidoo T, Konkol K, Biccard B, Dudose K, McKune AJ. (2018). Elevated salivary Creactive protein predicted by low cardio-

respiratory fitness and being overweight in African children. *Card J Africa*. 2018;9:501–6.

- [30] Nayyar AS, Khan M, Deosarkar B, Deosarkar SN, Chalapathi KV, Kartheek G. (2018). Saliva: newer avenues in the era of molecular biology, diagnostic and prognostic application. *J Med Sci*. 2018;38(1):7–15.
- [31] Ortín-Bustillo A, Ramis G, Tortosa D, López-Arjona M, Rubio CP, Cerón JJ, Muñoz-Prieto A, Pardo-Marín L, López-Martínez M J, Botia M, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Tecles F. (2022). Automated assays for trace elements and ferritin measurement in saliva of pigs: Analytical validation and a pilot application to evaluate different iron status. *Research in Veterinary Science*, 152, 410–416.
- [32] Ortín-Bustillo A, Botía M, López-Martínez MJ, Martínez-Subiela S, Cerón JJ, González-Bulnes A, García Manzanilla E, Goyena E, Tecles F, Muñoz-Prieto A. (2023). Changes in S100A8/A9 and S100A12 and Their Comparison with Other Analytes in the Saliva of Pigs with Diarrhea Due to *E. coli*. *Animals*, 13, 2556
- [33] Parra MD, Tecles F, Martinez-Subiela S, Ceron JJ. (2005). C-reactive protein measurements in canine saliva. *J Vet Diagn Investig*. 17(2):139–44.
- [34] Prickett J, Zimmerman J. (2010). The development of oral fluid-based diagnostics and applications in veterinary medicine. *Animal Health Res Rev.*, 11:1–10.
- [35] Punyadeera C, Dimeski G, Kostner K, Beyerlein P, Cooper-White J. (2011). One-step homogeneous C-reactive protein assay for saliva. *J Immunol Methods*, 373:19–25.
- [36] Rotolo ML, Sun Y, Wang C, Giménez-Lirola L, Baum DH, Gauger PC (2017). Sampling guidelines for oral fluid-based surveys of group-housed animals. *Vet Microbiol*, 209:20–9.
- [37] Rubio CP, Contreras-Aguilar MD, Quiles A, López-Arjona M, Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Hevia ML, Escribano D, Tecles F. (2019a) [Biomarkers of oxidative stress in saliva of sheep: Analytical performance and changes after an experimentally induced stress.](#) *Res Vet Sci*. Apr;123:71-76.

- [38] Rubio C P, Mainau, E, Cerón JJ, Contreras-Aguilar MD, Martínez-Subiela S, Navarro E, Tecles F, Manteca X, Escribano D. (2019b). Biomarkers of oxidative stress in saliva in pigs: analytical validation and changes in lactation. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 14.
- [39] Rubio CP, Escribano D, Mainau E, Cerón JJ, Navarro E, Manteca X. (2021). [Changes in salivary biomarkers of oxidative status in calves at weaning and grouping](#). *BMC Vet Res*. Dec 4;17(1): 373.
- [40] Shirtcliff EA, Granger DA, Schwartz E, Curran MJ. (2001). Use of salivary biomarkers in biobehavioral research: cotton-based sample collection methods can interfere with salivary immunoassay results. *Psychoneuroendocrinology*. 26(2):165–73.
- [41] Tecles F, Parra MD, Ceron JJ. (2003). Use of C-reactive protein measurement in saliva as a marker of inflammation in dogs (abstract). 13th ECVIM-CA Congress. Uppsala, Sweden.
- [42] Tvarijonaviciute A, Barranco T, Rubio M, Carrillo JM, Martínez-Subiela S, Tecles F, Ceron JJ. (2017). Measurement of Creatine kinase and Aspartate aminotransferase in saliva of dogs: a pilot study. *BMC Vet Res*. 13(1):168.
- [43] Tvarijonaviciute A, Pardo-Marin L, Tecles F, Carrillo JD, García-Martínez JD, Bernal L, Ceron JJ (2018). Measurement of urea and creatinine in saliva of dogs: a pilot study. *BMC Veterinary Research*, 14(1):223.
- [44] Tvarijonaviciute A, Martínez-Subiela S, López-Jornet P, Lamy E. (2020). Saliva in Health and Disease: The Present and Future of a Unique Sample for Diagnosis (Asta Tvarijonaviciute, Silvia Martínez-Subiela, Pia López-Jornet, & Elsa Lamy, Eds.). *Springer International Publishing*.
- [45] Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT (2013). Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 781–791.

POR QUÉ UNA PLACA CONMEMORATIVA DE LA PRIMERA ESCUELA DE VETERINARIA DE ESPAÑA EN EL ACTUAL EDIFICIO DE LA BIBLIOTECA NACIONAL DE ESPAÑA

EXCMO. SR. DR. D. ÁNGEL SALVADOR VELASCO

Académico de Número de la RACVE

18 de noviembre de 2024

RESUMEN

El 22 de octubre de 2024 tuvo lugar la inauguración de la placa conmemorativa colocada en el exterior de la verja que delimita el recinto del edificio de la Biblioteca Nacional de España, que señala con exactitud el lugar del paseo de Recoletos en el que estuvo ubicada la primera Escuela de Veterinaria de España.

Vamos a trasladarnos al que fue el primer edificio docente veterinario, y revisaremos las gestiones realizadas por la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España hasta la consecución de esa placa. Por primera vez, la Real Escuela de Veterinaria tiene un reconocimiento explícito y oficial de su existencia en la ciudad de Madrid.

Palabras clave: Escuela de Veterinaria, Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, Veterinaria, Madrid.

SUMMARY

On october 22, 2024, the inauguration of the commemorative plaque placed outside the fence that delimits the enclosure of the building of the National Library of Spain took place, which indicates exactly the place on the *paseo de Recoletos* where the first Veterinary School in Spain was located.

We are going to move to what was the first veterinary teaching building, and we will review the efforts made by the Royal Academy of Veterinary Sciences of Spain until the achievement of that plaque. For the first time, the Royal School of Veterinary Medicine has an explicit and official recognition of its existence in the city of Madrid.

Key words: Veterinary School, Royal Academy of Veterinary Sciences of Spain, Veterinary, Madrid.

PRIMER PROYECTO VETERINARIO

El primer contacto oficial que en España se tiene con la Veterinaria moderna se produce desde la Real Caballeriza.

El maestro herrador y albéitar Bernardo Rodríguez Marinas entra a 30 de agosto de 1774 a formar parte del escalafón de quienes en la Real Caballeriza se ocupan de la asistencia clínica y el herrado de los numerosos caballos y mulas pertenecientes a la institución. Ocupa la plaza de ayuda de herrador de caminos, la inferior del escalafón, y como se deduce de la orden de nombramiento, tiene lugar por expreso deseo del caballerizo mayor, duque de Medina Sidonia, que conoce personalmente o por referencia cercana la calidad profesional de Bernardo Rodríguez¹.

Dos años después, 28 de octubre de 1776, en una explicativa real orden, Carlos III acepta la propuesta de su caballerizo mayor y envía a Bernardo Rodríguez a formarse como veterinario a la Escuela de Veterinaria de Alfort, en las cercanías de París. Conserva su empleo y continúa percibiendo el sueldo que le corresponde (5 reales diarios), pensionándole con lo necesario para alcanzar el objetivo propuesto y con 50 doblones de oro para los gastos de viaje. A su llegada a París deberá presentarse al conde de Aranda, embajador de España en la capital

¹ SALVADOR VELASCO, Ángel, *El inicio de la Veterinaria en España*, I, ed. ICOV de Sevilla, 2015, pp. 106-110.

francesa, que será el encargado de realizar el seguimiento de su formación².

Un detalle importante: se envía a formarse como veterinario a quien en la Real Caballeriza ocupa el escalafón más bajo de quienes se encargan de la asistencia clínica y el herrado de los équidos, y el último en incorporarse³. La designación de Bernardo Rodríguez Marinas es una decisión personal del caballerizo mayor, XIV duque de Medina Sidonia, basada en un criterio profesional. Ambos forman parte del inicio de la Veterinaria en España⁴.

Bernardo Rodríguez ingresa en la Real Escuela de Veterinaria de Alfort el 2 de enero de 1777, a punto de cumplir 28 años. En ese momento ya hay dos españoles en sus aulas, son Manuel Rivas y José Casas, ambos ingresados el 2 de junio de 1776, exactamente siete meses antes que Rodríguez, y ambos con 10 años de edad⁵. No es este el lugar en el que profundizar en la excéntrica y fallida estrategia⁶, pero queda claro que, si bien el vallisoletano Bernardo Rodríguez Marinas no es el primer estudiante español que ingresa en la Escuela de Veterinaria de Alfort, sí es el primer veterinario español titulado.

En junio de 1779 Rodríguez comienza a preparar su regreso y solicita que se le costee la compra de instrumental profesional y libros de consulta. Cuenta con el apoyo del conde de Aranda, que dice estar informado de los progresos profesionales de Rodríguez y ve clara la finalidad principal de la formación adquirida: “*comunicar sus conocimientos a otros*”⁷. En octubre Rodríguez ha concluido su formación

² *Ibidem*, pp. 112-116.

³ El escalafón del que forma parte Rodríguez lo conforman: Francisco Morago, Pedro Duque y Pablo Moreda como herradores y albéitares de número; Antonio Sánchez como herrador de caminos; y el ayuda de herrador de caminos Jacinto García.

⁴ SALVADOR VELASCO, Ángel, “El XIV duque de Medina Sidonia y Bernardo Rodríguez Marinas: el comienzo de la Veterinaria en España, *Anales Real Academia de Ciencia Veterinaria de España*, XIX, Madrid 2011, pp. 15-53.

⁵ GAITAN, Laura C., *Les premiers élèves de L'École Vétérinaire d'Alfort (1766-1796)*, tesis doctoral dirigida por DEGUEURCE, ENVA 2016, pp. 75 y 90-91.

⁶ SALVADOR VELASCO, Ángel, “Tres proyectos y tres estrategias. Los niños Rivas y Casas: primeros españoles en la Escuela de Veterinaria de Alfort”, *Actas XXV Congreso Nacional y XVI Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Toledo 2019, pp. 283-289.

⁷ SALVADOR VELASCO (2015), I, pp. 118-120. Original en: AGS, sección Secretaría de Estado, correspondencia con Francia, cartas confidenciales del conde de Aranda, legajo 4620.

como alumno en la Escuela de Veterinaria, pero desde Madrid se le comunica que el rey Carlos III ordena prolongar su estancia en Alfort. Es la consecuencia de un acontecimiento inesperado, el 6 de enero de 1779 ha fallecido del duque de Medina Sidonia.

Ante la anómala situación de Rodríguez, la dirección de la Escuela resuelve nombrarle demostrador de la asignatura de Anatomía (asimilable a profesor de clases prácticas), que desempeña a plena satisfacción según indica el director Philibert Chabert en informe dirigido en idioma francés al rey de España en abril de 1780, en el que no escatima alabanzas al aprovechamiento formativo de Rodríguez, tanto teórico como práctico⁸. Oficialmente, Bernardo Rodríguez finaliza sus estudios el 2 de julio de 1780.

Ninguna duda queda sobre que Bernardo Rodríguez ha conseguido en Alfort complementar de forma brillante los conocimientos que ya poseía. No olvidemos su formación como maestro herrador y albéitar, ya con una cierta experiencia dada su edad y con una calidad contrastada en su trabajo profesional, lo que le ha llevado a la Real Caballeriza y a ser elegido por el duque de Medina Sidonia para adquirir formación veterinaria.

Pero la desaparición de su gran valedor le deja desprotegido. Medina Sidonia es un hombre de confianza de Carlos III con trato diario muy cercano, además de un ilustrado convencido y conocedor de todos los adelantos provenientes de París⁹. Demostrar en la Real Caballeriza la superioridad científica de la nueva veterinaria sobre la vetusta albeitería, para después emprender la apertura de la Escuela de Veterinaria con Bernardo Rodríguez como director, tendría como resultado una Escuela de Veterinaria de carácter civil vinculada estrechamente a la Real Caballeriza, conectada con el Real Tribunal del Protoalbeitarato a través de su director, y con el Ejército a través de parte de su profesorado. Es el exitoso modelo docente del Real Colegio de Cirugía de San Carlos, del Real Jardín Botánico y después del Real Colegio de Farmacia de San Fernando, todos de carácter civil, vinculados a la Real Casa y con parte de sus profesores militares. Son las cambiantes circunstan-

⁸ *Ibidem*, I, pp. 120-122.

⁹ *Ibidem*, II, pp. 325-331. SALVADOR VELASCO, Ángel, “Duque de Medina Sidonia, el innovador caballerizo mayor del rey Carlos III”, *Actas XXVII Congreso Nacional y XVIII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Jerez de la Frontera 2022, pp. 66-75.

cias las que alteran el destino de Bernardo Rodríguez, con consecuencias para la carrera de Veterinaria.

EL NUEVO MODELO VETERINARIO MILITAR

Transcurridos tres años desde el regreso de Bernardo Rodríguez con formación veterinaria, comienzan a darse los primeros pasos de un nuevo proyecto. Si el anterior modelo descansaba en una persona de confianza del rey, el duque de Medina Sidonia, el nuevo proyecto lo hace directamente sobre una institución de confianza del rey, el Ejército.

A instancia del Consejo Supremo de Guerra, que desde 1773 se encarga del aumento y mejora de los caballos que forman parte del Cuerpo de Caballería del Ejército, el inspector general de Dragones, Eugenio Bretón, selecciona al mariscal¹⁰ del Regimiento de Dragones de Lusitania, Segismundo Malats, y al mariscal del Regimiento de Dragones de Almansa, Hipólito Estévez, para formarse como veterinarios en la Escuela de Veterinaria de Alfort. La designación oficial se produce por real orden de 26 de marzo de 1783. Enseguida tiene lugar la jubilación de Bretón, que es sustituido por el príncipe de Monforte, que es quien ha promocionado y defendido la candidatura de Malats desde su puesto de coronel del Regimiento de Lusitania, y que influirá en el futuro inmediato de la Veterinaria al convertirse en el protector de Malats¹¹.

Ambos mariscales ingresan oficialmente en la Escuela de Veterinaria de Alfort el 23 de septiembre de 1784. Están pensionados por Carlos III, a quien informan de sus logros académicos a través del conde de Aranda¹², embajador en París, pero también se dirigen a Monforte, pues siguen formando parte de sus respectivos regimientos¹³. Con-

¹⁰ Mariscal: veterinario militar. Véase, MORENO FERNÁNDEZ-CAPARRÓS, Luis Ángel, *Corpus Lexicográfico Histórico de la Albeitería y Mariscalía Españolas*, ed. RACVE, Madrid 2024, p. 296. <https://www.racve.es/wp-content/uploads/2025/01/RACVE-CORPUS-LEXICOGRAFICO.pdf>

¹¹ SALVADOR VELASCO, Ángel, MAÑÉ SERÓ, M^a Cinta., VIVES VALLÉS, Miguel Ángel, “El príncipe de Monforte, protector de Segismundo Malats”, *Actas XXI Congreso Nacional y XII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Baeza 2015, pp. 91-101.

¹² PÉREZ GARCÍA, José Manuel, “La primera Escuela de Veterinaria”, *Actas IV Congreso de Historia Militar. Guerra y milicia en la España del X Conde de Aranda*, ed. Departamento de Cultura y Turismo del Gobierno de Aragón, Zaragoza 1998, pp. 264-285, p. 270.

¹³ SALVADOR VELASCO (2015), I, pp. 179-186.

cluyen su formación en Alfort en junio de 1787, no olvidemos que no se trata de estudiantes al uso, como tampoco lo era Rodríguez, ya que tienen un título acreditativo expedido por el Real Tribunal del Protoalbeitarato como maestro herrador y albéitar y unos años de acreditada experiencia profesional. Comienza entonces el periodo instructivo de Malats en Londres, donde se prepara la apertura de su Escuela de Veterinaria; y de Estévez en Turín, con Escuela ya en funcionamiento, regresando ambos a Madrid en junio de 1788.

Por real orden de 9 de septiembre de 1788 se encarga a los nuevos veterinarios la elaboración de un plan para la instauración de dos Escuelas de Veterinaria, una en Madrid y otra en Córdoba, las dos ciudades que cuentan con Real Caballeriza¹⁴. En ella se establece que cada veterinario percibirá 20 reales diarios, que es la cantidad recibida durante su periodo formativo en el extranjero como pensionados, además de su sueldo como mariscales mayores del Ejército¹⁵.

Presentan el “*Plan para una Escuela de Veterinaria*” a 12 de enero de 1789, solo días después de ser entronizado Carlos IV. El novedoso contenido de la copia manuscrita de 100 páginas que hemos hallado en el archivo de la Real Sociedad Económica Aragonesa de Amigos del País¹⁶, lo hemos dado a conocer recientemente¹⁷. Se basa en la ordenanza vigente en *L'École Royal Vétérinaire d'Alfort*, a la que Malats y Estévez califican como “*materna*”, y a la que la Escuela española toma como modelo. Tanto las consideraciones preliminares como las contenidas en las últimas páginas de la ordenanza, trasladan la inseguridad de los veterinarios militares en ejercer como directores de la futura Escuela, pues si bien su envío como pensionados a la Escuela de Veterinaria de Alfort denota la intención de la Administración de que ambos sean quienes piloten la instauración en España de la Veterinaria científica, lo cierto es que aún no se ha realizado ningún nombramiento

¹⁴ *Ibidem*.

¹⁵ Malats y Estévez perciben 15 reales diarios de sueldo como mariscales mayores de los Regimientos de Lusitania y Almansa respectivamente, de los que se deducen los 10 reales que abonan al mariscal interino que los sustituye.

¹⁶ ARSEAAP, acta año 1793, tomo 19, p. 172. Caja 28-1797.

¹⁷ SALVADOR VELASCO, Ángel, “Primera Ordenanza vigente en la Real Escuela de Veterinaria (I). ¡Por fin!”, *Actas XLVI International Congress of the World Association for the History of Veterinary Medicine*, León 2024, pp. 171-175. “Primera Ordenanza vigente en la Real Escuela de Veterinaria (II). Vicisitudes, valoraciones y equívocos”, pp. 177-182.

oficial, por lo que intentan transmitir la idea de que el beneficio obtenido será muy alto y el coste económico no será elevado.

Nos centraremos exclusivamente en lo escrito por Malats y Estévez sobre el futuro edificio docente veterinario. Consideran indispensable que el terreno tenga el tamaño suficiente para albergar edificio, huerta y hospital; y que su situación asegure “*aire puro y libre*” y suficiente agua. Y enumeran las condiciones “*particulares*” que deben poseer edificio y recinto: dependencias para director, profesores y alumnos; sala de disección; anfiteatro; gabinete anatómico; sala para la asignatura de Exterior, que se utilizará como multisala; sala de estudios; sala de juntas; espacio para botica; huerto o jardín botánico para las plantas más utilizadas en farmacología veterinaria; huerta para cultivo de prateses y forrajeras; caballeriza hospital, con divisiones según la enfermedad y almacenes para su alimentación; paseos cubiertos, destinados también a los animales enfermos; fraguas para la fabricación de herraduras y enseñar el Arte de Herrar, con depósitos para carbón y hierro; enfermería para alumnos; cocina; habitaciones para portero y palafreneros; y habitación o despacho, para contador o tesorero.

En las siguientes 12 páginas desarrollan los “*utensilios y muebles*” que deberán tener las dependencias enumeradas. De la sala de disección se ocupan con esmero dada la mucha importancia que le otorgan: el número de mesas será proporcional al de alumnos y con tamaño suficiente para contener grandes animales; con agua abundante para mantener la necesaria limpieza; armarios para instrumental y drogas; sin olvidar la relación directa de esta sala con el gabinete anatómico. En el centro del medio círculo que conformará el anfiteatro se sitúa la mesa de demostración, dotada de un sistema que permita su giro según necesidad de la explicación, y provista de un conducto central de evacuación; con los asientos de la primera fila reservados para director y profesores, y dos más para visitantes distinguidos. La sala de la asignatura de Exterior tendrá sus asientos con posibilidad de adaptar la disposición según necesidad; contará con “*los esqueletos naturales y artificiales*” de caballo, buey y carnero, y de una colección de láminas de gran tamaño del exterior de las tres especies; de una colección de dientes de diferentes edades y de una selección de cascos perfectos enfrentada con otros con diferentes defectos de las tres especies enumeradas; y dispondrá de un hipómetro o compás de proporciones del caballo. El cuarto destinado a botica dispondrá de fogón y hornillos, necesarios para las diferentes elaboraciones, y de almacén de plantas y simples;

recomendando que el profesor de Farmacia tenga habitación en el edificio, lo que sabemos que se cumplió inicialmente. La caballeriza hospital contará con espacios separados según se destinen a caballerías, bueyes, carneros o cerdos, sin olvidar una enfermería aislada para enfermedades contagiosas; dispondrá de abastecimiento de agua abundante, y de agua caliente de forma continua; estando provista de un potro para maniobras u operaciones como el existente en la Escuela de Veterinaria de Alfort; y con cama para el palafrenero de guardia. Las fraguas serán de cuatro a seis dependiendo del número de alumnos, dotadas cada una de un gran yunque, bigornia y demás utensilios necesarios, contando con depósitos de herraduras, hierro y carbón, y un cobertizo con un potro de herrado para solípedos inquietos.

En las últimas páginas de su *Plan*, Malats y Estévez presentan alternativas a parte de las disposiciones de la ordenanza, encaminadas a disminuir el coste económico inicial de la Escuela de Veterinaria. Si las consideraciones preliminares resaltan el amplio beneficio que para el país representará la apertura de una Escuela de Veterinaria, ahora abren la posibilidad de que puede alcanzarse con un menor coste inicial, presentando opciones tanto en equipamiento docente como en personal. Estas propuestas están motivadas por su temor a que un coste excesivo pueda paralizar o enlentecer el proyecto que están llamados a dirigir. Hay suficientes ejemplos para afirmar que es una iniciativa que los veterinarios militares no hubiesen realizado si el encargo de elaborar la ordenanza se hubiese producido ya con la certeza de ser los directores.

Los encargados de valorar las opciones de bajo coste presentadas son los dos comisionados para el establecimiento de la Escuela de Veterinaria (el nombramiento como protector de la Real Escuela tendrá lugar en el momento de la apertura), el príncipe de Monforte y el duque de la Cañada, el primero representa al Ejército y el segundo al Consejo de Castilla.

Las propuestas que sí son aceptadas por los comisionados llevan a que no se construya anfiteatro anatómico, utilizándose como tal la sala de disección del aula de la asignatura de Anatomía. El aula de Exterior se utilizará además como sala de estudio. No se proyecta huerto o jardín botánico (no confundir con la huerta), que se sustituye acudiendo alumnos y profesor al Real Jardín Botánico. Se comienza construyendo las enfermerías de solípedos y paulatinamente se construyen las de carneros, perros y otros animales. No se construye capilla, se acude a la iglesia más cercana que será la de Agustinos Recoletos.

Estas medidas son adoptadas inicialmente, aunque no van a tardar en implementarse las originales, con dos excepciones: el anfiteatro anatómico, que no se levanta hasta 1827-28¹⁸, y la capilla, que también llegará pero sin que podamos datarla.

Los comisionados para el establecimiento de la Escuela de Veterinaria, encargan a Malats y Estévez buscar en la periferia madrileña el terreno que consideren adecuado para situar la futura Escuela de Veterinaria. En un completo informe remitido a 30 de julio de 1791, Malats y Estévez consideran que, teniendo en cuenta los condicionantes previos, el terreno situado a la derecha de la puerta de Recoletos es el apropiado. Creen que la huerta perteneciente a la congregación de San Felipe Neri no presentará problemas de adquisición; que el terreno existente es suficiente para levantar el edificio principal y sus anexos; con capacidad para ensayos y experimentos de agricultura y economía rural; con agua suficiente; cercano al Real Laboratorio de Química y Metalurgia y no distante del Real Jardín Botánico; rodeado por la *cerca de Felipe IV* que circunda Madrid; y su relativa separación del vecindario facilitará que caballos y mulas de los habitantes de Madrid y de la Real Caballeriza sean atendidos en la Escuela de Veterinaria¹⁹.

Así, son los veterinarios militares quienes tienen la acertada visión de ubicar la Escuela de Veterinaria en un lugar emblemático, junto a la puerta de Recoletos, en uno de los extremos del primer gran eje viario de la ciudad de Madrid, máximo exponente urbanístico Ilustrado, el que hoy conocemos como eje Prado-Recoletos. Los comisionados aceptaron la designación²⁰.

¹⁸ SALVADOR VELASCO, Ángel, P + S Estudio de Arquitectura, *La primera Escuela de Veterinaria. Paseo de Recoletos, Madrid 1793-1863*, ed. Organización Colegial Veterinaria, Madrid 2023, pp. 61-98, 115-126.

¹⁹ PÉREZ GARCÍA (1998), p. 272.

²⁰ SALVADOR VELASCO (2015), I, pp. 205-214.

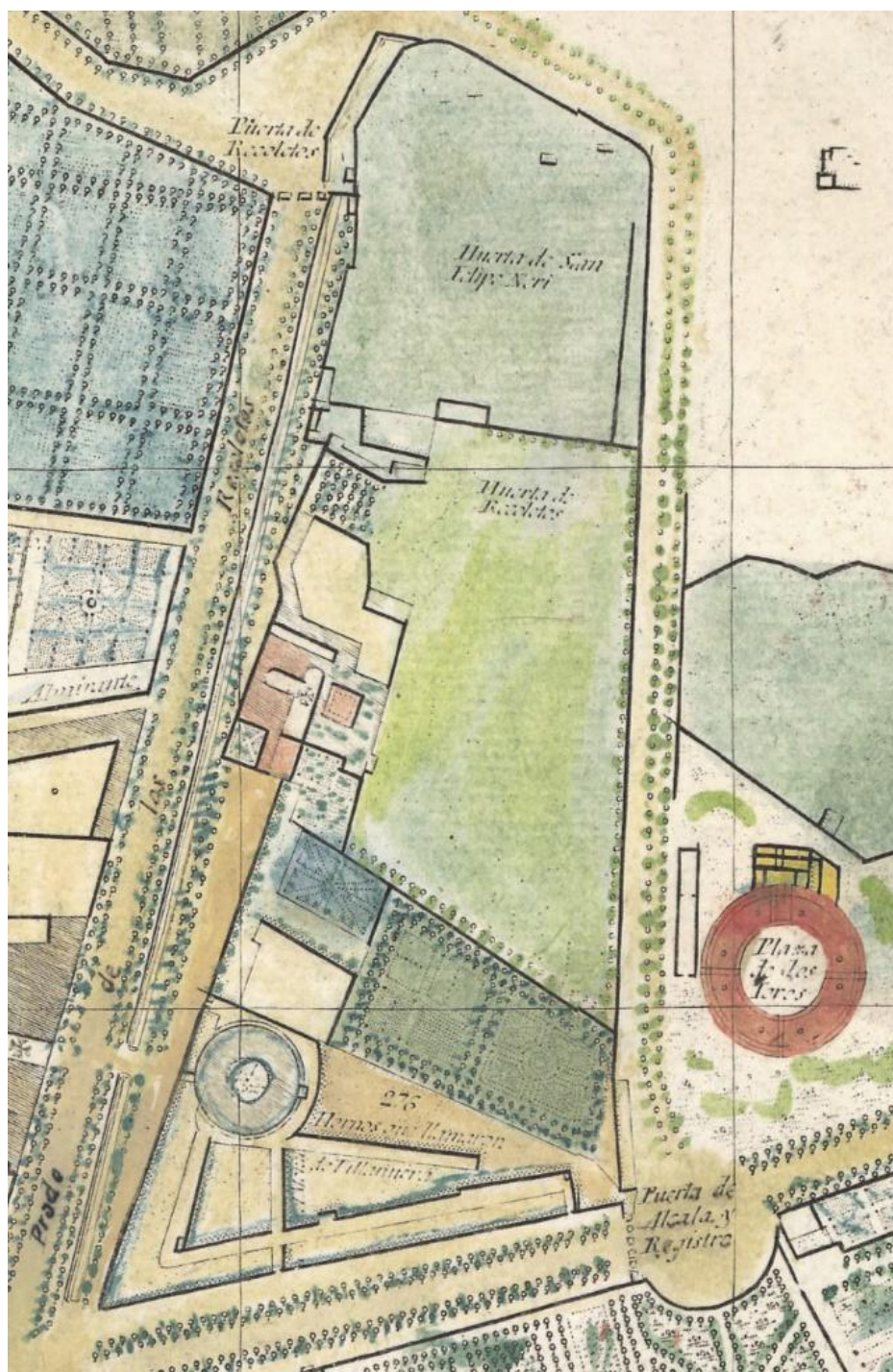


FIGURA 1. Plano Geométrico de Madrid, autor Tomás López, año 1782. Detalle manzana nº 276.

Al situar los terrenos descritos en el plano de Madrid de 1782, vemos claramente cómo su situación no es concordante con la clásica descripción ampliamente mantenida de “extramuros”, como ya señaló De Juana Sardón²¹.

Tras los precedentes relatados, a 23 de febrero de 1792 se emite una batería de reales órdenes que representan la fundación oficial de la Real Escuela de Veterinaria de Madrid. Se ordena la adquisición de los terrenos señalados por los veterinarios. Al tenerse que realizar los desembolsos económicos más importantes durante los dos primeros años, periodo en el que se realiza la construcción del edificio y la dotación docente, los ingresos iniciales de la Escuela provienen del *Fondo Sobrante del 2 y 8 maravedies por ciento*; a partir de ese momento, comienza a percibirse el importe asignado para el funcionamiento cotidiano del *1% de Propios y Arbitrios del Reino* (ambos son recursos de Hacienda controlados por el Consejo de Castilla). Se nombra director primero a Segismundo Malats y director segundo a Hipólito Estévez (sin expedir aún el nombramiento), con la elevada asignación económica de 30.000 reales anuales para Malats, y 24.000 para Estévez (que comenzarán a percibir en el momento de la apertura). Se confirma la ordenanza realizada por los veterinarios militares como modelo de gobierno, debiendo los comisionados elaborar su redacción final²².

El método de financiación escolar se completa definitivamente en la real orden de 12 de febrero de 1793: se determina que los importes económicos anteriormente reseñados sean percibidos por los *Cinco Gremios Mayores de Madrid*, quedando en su tesorería depositados sin ningún tipo de interés porcentual y con la obligación de entregar al contador de la Escuela los importes expresados en cada libramiento, que ha de estar firmado por el director primero y visado por el protector.

El conde de la Cañada es el comisionado que por orden del rey se encarga de gestionar la adquisición de terrenos. A 16 de septiembre de 1792 se realizan las escrituras de compraventa de los terrenos donde se ubicará la Escuela: huerta y edificio pertenecientes a la congregación de San Felipe Neri; un pequeño terreno colindante perteneciente a los Agustinos Recoletos; y una dependencia más, adquirida a éstos también

²¹ DE JUANA SARDÓN, Amalio, “Cartografía histórica de los emplazamientos de la Real Escuela de Veterinaria de Madrid. Su entorno cultural”, *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España*, XIX, 2011, pp. 69-104, p. 86.

²² SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), pp. 52-56.

a instancia de Segismundo Malats por considerar aprovechable la casa que contiene²³.



FIGURA 2. LOUBET, José, *Colección de herraduras ó demostración del arte de herrar para corregir las enfermedades y defectos del casco*, Establecimiento de Litografía de la Calle de Preciados nº 16, Madrid 1843. Por gentileza del académico Miguel Ángel Vives Vallés.

El conde de la Cañada había sido nombrado gobernador del poderoso Real y Supremo Consejo de Castilla a 30 de marzo de 1792, por lo que una vez realizada la encomienda veterinaria, a 24 de octubre eleva una solicitud al rey pidiendo ser exonerado del cargo de comisionado por las muchas ocupaciones que su ascenso desde consejero a gobernador conlleva. Se aceptan sus propuestas, tanto de sustitución

²³ PÉREZ GARCÍA, José Manuel, "Aportación a la historia de la fundación y establecimiento de la antigua Escuela de Veterinaria de Madrid en el siglo XVIII", *Actas VIII Congreso Nacional de Historia de la Medicina*, III, Murcia-Cartagena 1986, pp. 1672-1679, p. 1675. MAÑÉ SERÓ, M^a Cinta, SALVADOR VELASCO, Ángel, PÉREZ GARCÍA, José Manuel, CASTAÑO ROSADO, María, VIVES VALLÉS, Miguel Ángel, "La ubicación física de la primera Escuela de Veterinaria. Problemas: entonces como ahora", *Actas XVI Congreso Nacional y VII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Córdoba 2010, pp. 319-323.

como de designación de su sustituto en la persona de Domingo Codina y Alaval, consejero de la misma institución y su protegido²⁴.

De forma inmediata a la adquisición del terreno, se encarga al ingeniero y arquitecto palermitano Francisco Sabatini, que en ese momento ejerce como inspector general del Real Cuerpo de Ingenieros, el proyecto y ejecución de la obra del edificio destinado a Escuela de Veterinaria. El cargo que ostenta Sabatini le lleva a intervenir en los proyectos correspondientes a la Secretaría de Estado y del Despacho de Guerra, de la que depende la Escuela de Veterinaria por estar considerada como un centro militar de enseñanza. Para obtener el máximo aprovechamiento docente del recinto veterinario, Segismundo Malats e Hipólito Estévez mantienen diversas reuniones con Francisco Sabatini²⁵.

Como se aprecia en el plano geométrico de Madrid de 1782 ya expuesto, el terreno adquirido a la Congregación de San Felipe Neri tiene una edificación que es la que los religiosos utilizan como casa de descanso y retiro. Esa casa preexistente es el germen del edificio veterinario. Sabatini comienza adaptándolo como aulario, haciendo así posible que desde que se firma la escritura de compraventa hasta el comienzo del primer curso escolar transcurran únicamente 13 meses. Esta era una cuestión que venía planteándose desde varios años atrás ¿cómo era posible que en aquel periodo, incluso en la época actual, se pudiese levantar un edificio de las dimensiones de la Escuela de Veterinaria en tan escaso tiempo? La respuesta estaba a la vista de todos, perfectamente explícita en la litografía hallada en 1948 por Espeso del Pozo²⁶ en el entonces Museo Municipal de Madrid, reproducida dos años después por García Alfonso²⁷, y desde entonces difundida junto con la equivocada descripción de Espeso por todos los historiadores que hemos tratado el tema escolar veterinario. Es el fruto de la colaboración histórico-veterinaria y urbanístico-arquitectónica la que proporciona respuesta a nuestra pregunta: el edificio ha sido construido en dos fases perfecta-

²⁴ GÓMEZ RIVERO, Ricardo, “Consejeros de Castilla catalanes (1788-1834)”, *Ius Fugit*, ed. Institución Fernando El Católico, 13-14, 2004-2006, Zaragoza 2007, pp. 309-330, pp. 313-314.

²⁵ SALVADOR VELASCO (2023), pp. 61-62.

²⁶ ESPESO DEL POZO, G., “De Colegio Nacional a Facultad de Veterinaria (Estampas de hace dos siglos)”, *Ciencia Veterinaria. Revista*, 50, febrero de 1948, pp. 80-89, p. 86.

²⁷ GARCÍA ALFONSO, C., “Historia de la Facultad de Veterinaria de Madrid”, *Anales de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Madrid y del Instituto de Investigaciones Veterinarias*, II, 1950, pp. 1-20.

mente diferenciadas, como se aprecia en la vista parcial de la fachada principal reproducida en la litografía, cuya ala sur, situada en el lado derecho de la imagen, muestra la existencia de un edificio de menor tamaño al que se adosa el resto del edificio veterinario. Esta práctica solución, fue ya apuntada por Malats y Estévez en su informe de julio de 1791: “*con muy poco coste puede empezarse la instruccion de los discipulos y mientras se puede ir completando el establecimiento*”²⁸.

La imagen de la litografía hallada en el Museo de Historia de Madrid, anónima y sin datar, se corresponde con una de las 27 litografías contenidas en el magníficamente editado libro de José Loubet²⁹, de 1843. En espera de un estudio profundo de obra y autor, es la primera reproducción conocida de la Escuela de Veterinaria. Tanto Espeso del Pozo como García Alfonso publican la imagen de la litografía con el pie “Real Colegio de Veterinaria”, sin embargo, en la imagen del libro de Loubet y en la del Museo de Historia de Madrid leemos en su base: “Escuela Nacional de Veterinaria de Madrid”. Curiosamente, durante el año 1843 la Escuela tiene oficialmente dos nombres: hasta julio, Escuela Nacional de Veterinaria; y desde ese mes, Colegio Nacional de Veterinaria³⁰. Loubet tenía razón.

Sobre la descripción inicial de la litografía realizada por Espeso del Pozo: “*Este edificio tiene dividido su frente en dos alas iguales, a las que sirve de unión una torre cuadrangular... Cierta carácter especial da al edificio las dos garitas emplazadas a los lados de su portalón de entrada*”³¹, ya manifestamos en 2016³² y 2019³³ que la observación

²⁸ SALVADOR VELASCO, Ángel, SALVADOR GONZÁLEZ, Laura R., “Sedes madrileñas de la Escuela de Veterinaria: arquitectura y profesión (Recoletos, San Francisco, Curtidores y Embajadores)”, *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España*, XXIV, 2016, pp. 301-364, p. 308.

²⁹ LOUBET, José, *Colección de herraduras ó demostración del arte de herrar para corregir las enfermedades y defectos del casco*, Establecimiento de Litografía de la Calle de Preciados nº 16, Madrid 1843. Loubet es oficial mayor de fragua de la Escuela de Veterinaria de Madrid.

³⁰ SALVADOR VELASCO, Ángel, “Nombres de la Escuela de Veterinaria de Madrid mientras se mantiene en el paseo de Recoletos (1793-1863)”, *Actas XLVI International Congress of the World Association for the History of Veterinary Medicine*, León 2024, pp. 465-466.

³¹ ESPESO DEL POZO (1948), pp. 80-89.

³² SALVADOR VELASCO, SALVADOR GONZÁLEZ (2016), pp. 307-319.

³³ SALVADOR GONZÁLEZ, Laura R., “El edificio de la primera Escuela de Veterinaria de España: hallazgos documentales e interpretaciones arquitectónico-

de la imagen no se corresponde con la descripción, pues la hipotética simetría resulta imposible de percibir al quedar un ala oculta tras el arbolado; el ala derecha de la imagen cuenta con un volumen adosado, lo que revela una construcción en dos tiempos; la torre no es tal; y la puerta de entrada, como se confirma en los planos, no está flanqueada por dos garitas. Al relato historiográfico veterinario resultó imprescindible incorporarle la visión arquitectónica de Salvador González.

Mientras Francisco Sabatini adapta el edificio preexistente como aulario, se van dando efectivos y rápidos pasos hacia su pleno funcionamiento.

Por real orden de 12 de febrero de 1793 se aprueba la ordenanza de gobierno de la Escuela de Veterinaria, y se ordena a la Real Cámara de Castilla que expida el nombramiento de directores a Malats y a Estévez, usando en ellos el tratamiento de “Don”, y se les concede Privilegio de Hidalguía “*para sí, sus hijos y descendientes varones*”. Estas últimas concesiones tienen la intención de elevar la consideración social de sus directores, pero también de los futuros veterinarios, se pretende “*atraher muchos talentos, y destruir la repugnancia que tienen algunos en dedicarse á un Arte tan interesante, y laborioso*”³⁴, en un periodo en el que la estratificación de la sociedad es severa norma. Desde ese momento empieza a percibir los 30.000 reales anuales del cargo, dejando de constar en su Regimiento y de percibir sueldo de mariscal.

Malats y Estévez elaboran el plan de estudios para los dos primeros años de enseñanza, que los comisionados Monforte y Codina envían a 19 de marzo al conde de Campo Alange, secretario del Despacho de Guerra³⁵. El 26 de marzo se aprueba por real orden el parcial plan de estudios de la Escuela de Veterinaria. Si bien el tercer curso de carrera debía comenzar a impartirse en octubre de 1795, los acontecimientos llevan a que su contenido no se presente hasta el 7 de mayo de 1796 al secretario del Despacho de Guerra, aprobándose de inmediato

urbanísticas”, *Actas XXV Congreso Nacional y XVI Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Toledo 2019, pp. 146-154.

³⁴ SALVADOR VELASCO (2015), I, pp. 221 y 240.

³⁵ PÉREZ GARCÍA, José Manuel, “Planes de estudio de la antigua Escuela de Veterinaria de Madrid. Contribución a su historia”, *Actas I Congreso Internacional de Historia Militar*, Zaragoza 1982. Original en, A.G.A., sección Educación, asuntos generales de la Escuela de Veterinaria de Madrid, caja 32/16360.

por el rey, como de forma novedosa mostramos en 2022³⁶. Así, queda demostrado que la carrera de Veterinaria tiene cuatro cursos de duración desde su apertura, la misma que en las Escuelas de Veterinaria francesas, a los que hay que añadir el curso de preparación para la presentación a los exámenes de reválida, que en la ordenanza de 1800 se reducirá a seis meses. Establecemos documentalmente que los estudiantes de Veterinaria tienen la oportunidad de convertirse en titulados como profesor veterinario cinco años después de comenzar la carrera, atajando así la corriente que, en español y en inglés, reducía a únicamente dos años la preparación de los primeros veterinarios³⁷.

Monforte y Codina proponen a 5 de mayo de 1793 que al primer curso de carrera concurren 14 alumnos pertenecientes a los doce regimientos de Caballería de línea y a los dos de Caballería ligera, y 16 alumnos “dragones”³⁸, dos por cada uno de los ocho regimientos existentes. Contrariamente a la ordenanza de Malats y Estévez, pretenden que tengan entre 16 y 21 años. Y señalan el primero de octubre como fecha de apertura de la Escuela. Se aprueba la propuesta y a 8 de junio se establece que el curso comience con 42 alumnos, los 30 militares propuestos, internos y con una pensión anual de 200 ducados (2.200 reales), a los que se suman 12 civiles, externos y sin asignación económica. Pero la dificultad de incorporar alumnos militares en plena Guerra del Rosellón, conlleva que la edad mínima de incorporación a la Escuela se reduzca a los 12 años señalados en la ordenanza de Malats y

³⁶ SALVADOR VELASCO Ángel, MAÑÉ SERÓ M^a Cinta, VIVES VALLÉS, Miguel Ángel, “La infravaloración veterinaria en la Historia de la Veterinaria española (III): el primer Plan de Estudios”, *Actas XXVII Congreso Nacional y XVIII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Jerez de la Frontera 2022, pp. 76-83.

³⁷ Se ha afirmado una preparación de únicamente dos años en: VITAL RUIBERRIZ DE TORRES, Pedro, *Historia de la Ciencia Veterinaria Española: del antiguo Régimen al liberalismo, 1792-1847*, tesis doctoral dirigida por PESET REIG, UCM, Madrid 1984, pp. 48- 49 y 67-72. MEDINA BLANCO, Miguel, *Sobre el Origen, Desarrollo e Identidad de la Ciencia Veterinaria*, lección inaugural del curso académico 1985-86, ed. Gabinete de Prensa de Universidad de Córdoba, Córdoba 1986, p. 32. SÁNCHEZ DE LOLLANO PRIETO, Joaquín, SÁNCHEZ ORTIZ, Alicia, “The ceroplastic collection of the Royal Veterinary School in Madrid. A history waiting to be recovered”, *Journal of the History of Collection*, 31,2, July 2019, pp. 291-308, p. 292.

³⁸ En trazo grueso, los soldados de un Regimiento de Dragones prestan su servicio tanto a pie como a caballo, a diferencia de los que sirven en Regimiento de Caballería que lo hacen a caballo.

Estévez³⁹. Sobre la residencia de los alumnos internos hasta que se concluye la construcción del edificio veterinario, Casas de Mendoza relata que se alquiló una casa en la próxima calle de los Reyes Alta (hoy conde de Xiquena)⁴⁰.

Respecto a los libros destinados para la docencia, Malats y Estévez reciben permiso expreso y anticipado para su impresión, sin necesidad de censura posterior, por real orden de 22 de mayo de 1793 comunicada por Manuel Godoy⁴¹. Los tres primeros tomos de *Elementos de Veterinaria* se publican en 1793 con Segismundo Malats como autor; otros tres en 1794, uno con autoría de Malats y dos de Hipólito Estévez; a los que seguirán, todos firmados por Malats, el tomo VII en 1795; el tomo VIII en 1796; el IX en 1797; y en 1800 los tomos X y XI. Como ambos autores indican en sus respectivos prólogos, se trata de traducciones de la obra de Claude Bourgelat, creador de las Escuelas de Veterinaria de Lyon y de Alfort, siendo Estévez especialmente claro: “*Al principio pensé en componer a mi modo este tratado siguiendo a Bourgelat; pero reflexionando despues que mi obra seria en el fondo la misma que la de este sabio, y que tal vez perderia la claridad, metodo y concision, que son los dotes que acompañan las suyas, resolví hacer de ella una traduccion, como lo conocerá el que coteje esta obra con la del dicho Autor, que aunque no sea en muchas partes literal, es sin embargo conforme a las ideas del mismo*”⁴². También indica Estévez que este método ha sido adoptado en otras Escuelas de Veterinaria como Turín, Padua, Copenhague y Viena, cuyos directores tradujeron estas mismas obras a sus respectivos idiomas.

La traducción de las obras de Bourgelat puede catalogarse como un acierto inicial, el problema surge porque Bourgelat escribe *Eléments de l'art vétérinaire* en 1761, cuya segunda edición, de 1767, pasa a ser el texto de enseñanza de los alumnos de Alfort, que es el traducido por

³⁹ SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), pp. 54-56.

⁴⁰ CASAS DE MENDOZA, N., “Historia de la escuela veterinaria de Madrid”, *Boletín de Veterinaria*, 15 de mayo de 1848, 80, pp. 177-182.

⁴¹ MALATS, Segismundo, *Manifiesto que en contestacion al aviso importante a los albeitares, impreso en esta corte en 24 de Octubre de 1813 por don Antonio Bobadilla, ofrece al publico Don Segismundo Malats*, Imprenta Repullés, Madrid 1814, p. 34.

⁴² ESTÉVEZ, Hipólito, *Elementos de Veterinaria que se han de enseñar á los alumnos del Real Colegio de Veterinaria de Madrid, Exterior del Caballo*, V, Imprenta de D. Benito Cano, Madrid 1794. “Prólogo”.

Malats y Estévez 26 años después y mantenidos como únicos libros de texto hasta la ordenanza promulgada en 1827, una vez fallecido Malats, con la única excepción de *Elementos de Hipptomia* del catedrático Antonio Bobadilla, publicada durante el Trienio Liberal⁴³. Es decir, durante sus primeros 34 años de existencia la Escuela de Veterinaria mantiene los mismos textos de enseñanza, escritos 26 años antes. Se trata de una imposición de Segismundo Malats, que antepone el rendimiento económico que le reporta su comercialización al interés docente, por lo que no tarda en convertirse en motivo de pugna con profesores y protectores⁴⁴.

Los pasos dados se encaminan a alcanzar el momento de la apertura de la Escuela de Veterinaria: una ordenanza y un plan de estudios basados en los vigentes en Alfort; directores a los que se ha otorgado una consideración social; libros para la enseñanza veterinaria; y 42 alumnos.

Pero falta una designación. Segismundo Malats había sido nombrado herrador y albéitar supernumerario de la Real Caballeriza a 10 de mayo de 1790⁴⁵. Es una categoría fuera del escalafón oficial, a la que se recurre para situar a Malats en disposición de ocupar la primera vacante que se produzca entre los tres herradores y albéitares de número, colocándolo en situación preferente al resto de categorías del escalafón. Al tratarse de plazas vitalicias, la promoción a herrador y albéitar de número de la Real Caballeriza se efectúa por fallecimiento de uno de los tres titulares. El 8 de agosto de 1793, a dos meses de la apertura de la Escuela, se produce el nombramiento de Segismundo Malats como mariscal de la Real Caballeriza (se modifica de la designación de la plaza), ocupando así la vacante originada el día anterior. Este nombramiento conlleva el título de alcalde examinador del Real Tribunal del Protoalbeitarato, del que tras los trámites preceptivos Malats presta juramento a 16 de septiembre ante la Sala primera de Alcaldes de Casa y Corte del Supremo Consejo de Castilla.

⁴³ BOBADILLA, Antonio, *Elementos de Hipptomia para la Escuela Veterinaria*, Imprenta Nacional, Madrid 1823.

⁴⁴ SALVADOR VELASCO (2015), I, pp. 251-253. SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), pp. 111, 136, 148 y 154.

⁴⁵ Por orden verbal de Carlos IV comunicada por el caballerizo mayor, marqués de Villena.

Este nombramiento tiene un significado importante. Históricamente la Real Caballeriza ha controlado los conocimientos de quienes se van a encargar de la salud animal, a través de los tres alcaldes examinadores del Real Tribunal del Protoalbeitarato, o sea de sus tres herradores y albéitares de número. Al nombrar al director de la Escuela de Veterinaria como mariscal de la Real Caballeriza y por tanto alcalde examinador del Real Tribunal del Protoalbeitarato, se pretende mantener el control que la Real Caballeriza ha tenido desde siglos sobre la albeitería, ahora sobre la nueva veterinaria.

Segismundo Malats examina a los futuros veterinarios y también a los futuros maestros albéitares. En su persona se produce el vínculo entre Real Escuela de Veterinaria, Real Caballeriza y Real Tribunal del Protoalbeitarato. Siempre teniendo presente, que la Real Escuela de Veterinaria es un estamento militar, que nace con dependencia directa del Consejo Supremo de Guerra, al que el príncipe de Monforte representa. Por real decreto de 13 de septiembre de 1796, la Escuela pasará a depender de la Junta Suprema de Caballería⁴⁶.

Tras las medidas adoptadas y habiendo convertido Sabatini el edificio de los religiosos de San Felipe Neri en espacio docente, todo está preparado. Con ligero retraso sobre el calendario previsto, la Real Escuela de Veterinaria de Madrid, primera de España, abre sus puertas el 18 de octubre de 1793.

En ese momento, el príncipe de Monforte y Domingo Codina son nombrados protectores de la Real Escuela de Veterinaria, un puesto ejecutivo alejado de la figura honorífica que representa en otras instituciones de la época.

Desde el atril del salón de grados de la Real Escuela de Veterinaria, Segismundo Malats se dirige a autoridades y alumnado con un afectado discurso que nos ha llegado en forma de opúsculo⁴⁷. El acto de apertura cuenta con la presencia del secretario de Estado y del Despacho de Guerra, conde de Campo Alange; del protector Domingo Codina, estando ausente el protector Monforte por participar voluntariamen-

⁴⁶ UCM, Biblioteca Histórica, sig. FOA 4745. *MERCURIO DE ESPAÑA*, enero de 1797, pp. 84-85. *ESTADO MILITAR DE ESPAÑA*, año 1797, pp. 5-6.

⁴⁷ MALATS, Segismundo, *Oración que el día 18 de octubre de 1793, en que se abrió la Real Escuela de Veterinaria de Madrid, leyó con este motivo D. Segismundo Malats*, Imprenta D. Benito Cano, Madrid 1793.

te en la Guerra del Rosellón; del caballerizo mayor de Carlos IV, conde de Altamira; del gobernador militar de la provincia; de todos los catedráticos y uno de los dos directores del Colegio de Cirugía de San Carlos; y de representantes de las Reales Academias establecidas en Madrid.

En palabras de Pérez García, la nueva institución tiene una organización militar, con gobierno, disciplina y uniforme castrenses⁴⁸. Aparece incluida por primera vez en la publicación anual Estado Militar de España en el año 1800, en la que se mantiene ininterrumpidamente hasta 1833. Los trabajos realizados por Vives Vallés y Benito Hernández, señalan como primer objetivo a cumplir el de abastecer de profesionales bien formados al Ejército⁴⁹.

Antes de adentrarnos en el edificio escolar veterinario nos ocupamos de su profesorado, al que consideramos inicialmente diverso y suficiente, no es este el problema. Sí lo es, y muy grave, el ejercicio profesional de los dos directores en la Real Caballeriza, que resta su dedicación a la docencia. Malats es mariscal de número y Estévez herrador de caminos, lo que obliga al menos a uno de ellos a acudir diariamente a sus instalaciones. Resultando dramático para la Escuela el desplazamiento de uno de los dos formando parte de la comitiva real a las jornadas a los Reales Sitios de El Pardo, San Ildefonso, San Lorenzo y Aranjuez, que duran varios meses y se suceden a lo largo del año, o a los viajes a otras ciudades acompañando a los reyes⁵⁰.

⁴⁸ PÉREZ GARCÍA, José Manuel, “Nuevas aportaciones a la vida y obra de D. Segismundo Malats, Mariscal fundador y Director del Real Colegio-Escuela de Veterinaria de Madrid”, *Actas II Jornadas Nacionales de Historia de la Veterinaria*, Madrid 1996, pp. 1-11, p. 3. MORENO FERNÁNDEZ-CAPARRÓS, Luis Ángel, PÉREZ GARCÍA, José Manuel, “La Escuela de Veterinaria en la publicación Estado Militar de España”, *Actas I Jornadas Nacionales de Historia de la Veterinaria*, Madrid 1995, pp. 50-55.

⁴⁹ VIVES VALLÉS, Miguel Ángel, “La Real Escuela de Veterinaria de Madrid ¿Una de las medidas del Gobierno para mejorar la albeitería?”, *Anales Real Academia de Ciencias Veterinarias*, VI, 1999, pp. 127-140. BENITO HERNÁNDEZ, M., *Albeitería frente a Veterinaria: periodo de coexistencia de albéitares y veterinarios (1793-1854)*, tesis doctoral dirigida por VIVES VALLÉS y MAÑÉ SERÓ, UEx., Cáceres 1999, p. 186. BENITO HERNÁNDEZ, M., *Del amanecer de las Escuelas de Veterinaria en España*, ed. Servicio de Publicaciones CEU UCH, Moncada (Valencia) 2003, pp. 91-95.

⁵⁰ SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), p. 107.

El inicial claustro docente está constituido por los veterinarios militares Segismundo Malats e Hipólito Estévez, y por el maestro herrador y albéitar Antonio Roura, que imparte las clases prácticas de Forja y Herrado y de Hospital⁵¹. Entre abril y junio de 1795 se incorpora el boticario Benito Augustín y Calonge. El siguiente movimiento no es una incorporación sino una salida: Malats desempeñará el cargo de director hasta su fallecimiento en diciembre de 1826, pero su dilatada permanencia presenta periodos en los que es apartado de la dirección, el primero de ellos entre agosto de 1796 y abril de 1799, con el teniente general Diego Godoy y Álvarez de Faria como protector. Por real orden de 24 de julio de 1797 se produce la incorporación de Bernardo Rodríguez como director primero interino y profesor⁵². La siguiente incorporación es la del mariscal mayor del Regimiento de Caballería de Farnesio, Francisco González Gutiérrez por real orden de 12 de octubre de 1797⁵³. En septiembre de 1798 se incorpora como catedrático el cirujano militar Joaquín de Villalba y Guitarte, que en ese momento está adscrito a la biblioteca del Colegio de Cirugía de San Carlos⁵⁴. En abril de 1799 Segismundo Malats es repuesto en su cargo, abandonando Bernardo Rodríguez sus obligaciones como director primero interino. Rodríguez abandona su actividad docente en la Real Escuela de Veterinaria el 29 de agosto de 1799⁵⁵. A partir de la aprobación de la ordenanza promovida por el protector Félix Colón de Larreategui en el año 1800, las incorporaciones de profesorado se efectúan mediante oposición. El 26 de noviembre, Antonio Bobadilla Brieva es nombrado catedrático de Anatomía previa oposición, siendo también el primer catedrático formado en la propia Real Escuela⁵⁶.

⁵¹ SANZ EGAÑA, Cesáreo, *Historia de la Veterinaria Española*, ed. Espasa-Calpe, Madrid 1941, p. 248.

⁵² SALVADOR VELASCO (2015), I, pp. 262-267.

⁵³ MAÑÉ SERÓ, M^a Cinta, *Albeitería e Ilustración en España. La figura de Francisco González*, discurso leído el 11 de mayo de 2015 en el acto de recepción pública como Académica de Número, RACVE, Madrid 2015. MAÑÉ SERÓ, M^a Cinta, VIVES VALLÉS, Miguel Ángel, SALVADOR VELASCO, Ángel, “El albéitar, mariscal y profesor de la Escuela de Veterinaria Francisco González. Conformando su biografía”, *Actas XXVII Congreso Nacional y XVIII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Jerez de la Frontera 2022, pp. 244-250.

⁵⁴ VIVES VALLÉS, Miguel Ángel, “Joaquín de Villalba y la Veterinaria Española”, *Actas VIII Congreso Nacional de Historia de la Veterinaria*, San Sebastián-Bilbao 2003, pp. 20-42.

⁵⁵ SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), pp. 105-111.

⁵⁶ *Ibidem*, pp. 123-124, 129-131, 139-140, 149-150.

EL EDIFICIO DE LA REAL ESCUELA DE VETERINARIA

Los planos originales del proyecto, los realizados por el ingeniero y arquitecto Francisco Sabatini, no han sido hallados aún, no solo en nuestras constantes búsquedas personales, sino tampoco por los especialistas encargados del montaje de las grandes exposiciones sobre el ilustre arquitecto e ingeniero militar, que han contado con medios públicos. La celebrada en 1993⁵⁷ ni siquiera menciona la Escuela de Veterinaria como una construcción proyectada por Sabatini; en cambio, la celebrada en 2021 sí recoge en su catálogo la existencia del edificio de la Real Escuela de Veterinaria en Recoletos, recogiendo varias citas de investigadores de la veterinaria⁵⁸. Sobre que Sabatini es el autor del proyecto ninguna duda queda.

Es el arquitecto Francisco Jareño de Alarcón, autor del proyecto del *Palacio de Biblioteca y Museos Nacionales*, hoy Biblioteca Nacional de España y Museo Arqueológico Nacional, quien en 1863 recibe la orden de elaborar una planimetría completa del complejo docente veterinario, tanto de las plantas del edificio principal como de las construcciones adyacentes, antes de proceder a su derribo. Esta es la documentación que en 2013 hallamos en el Archivo General de la Administración en Alcalá de Henares, que presenta fecha de aprobación por real orden de 18 de diciembre de 1863 y firma de Francisco Jareño. Consiste en un juego de seis planos con las medidas de ancho y largo de cada estancia de las cuatro plantas del edificio principal: un limitado sótano presente en los lados sur y este; la planta baja; la primera planta, a la que en los escritos oficiales se refieren como planta principal; y la zona abuhardillada, que recorre todo el edificio; y también con las medidas del resto de dependencias escolares, desde los baños para caballos, la casa del hortelano, el hospital, las enfermerías o la tinajera. Y otro juego también formado por seis planos, con todas esas mismas dependencias sin ninguna medida pero numeradas. Sin duda fue un gran paso, por primera vez conocíamos la totalidad del edificio, más allá de la vista parcial de la fachada principal reproducida en la antigua litografía.

⁵⁷ VV.AA., *Francisco Sabatini (1721-1797): La arquitectura como metáfora del poder*, RODRÍGUEZ RUÍZ, Delfin (comisario), catálogo de la exposición, Fundación Caja Madrid, Madrid 1993.

⁵⁸ VÁZQUEZ GESTAL, Pablo, “La Real Escuela de Veterinaria”, *El Madrid de Sabatini. La construcción de una capital europea (1760-1797)*, ed. Ayuntamiento de Madrid, Madrid 2021, pp. 462-63. Exposición comisariada por SANCHO GASPAR, José Luis, y MARTÍNEZ DÍAZ, Ángel.

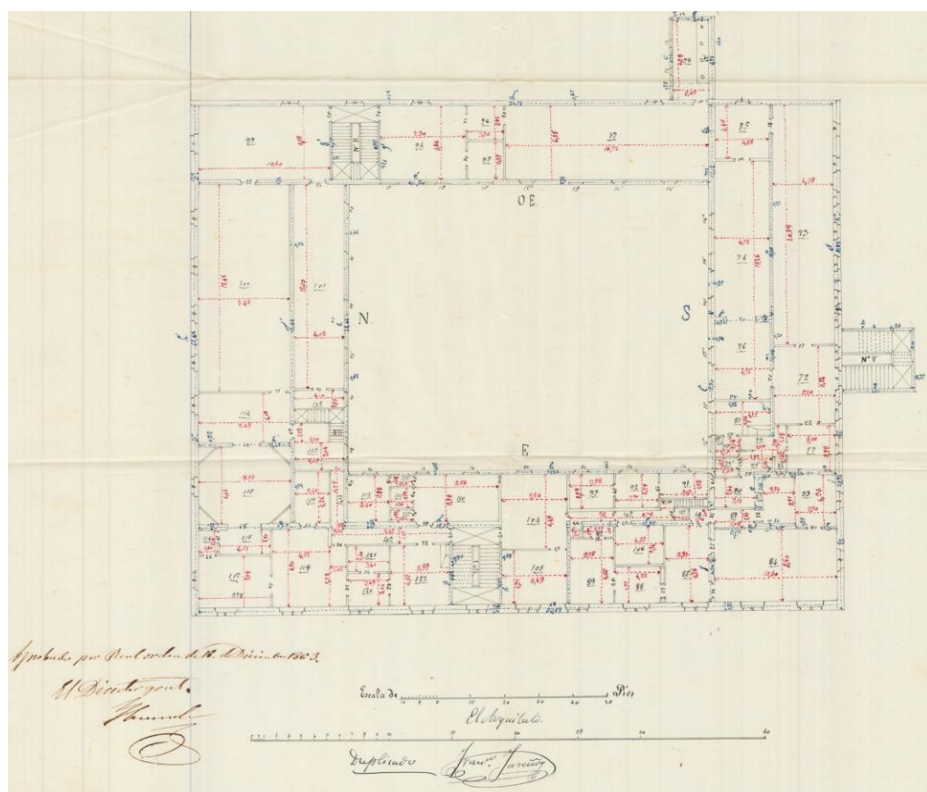


FIGURA 3. AGA, sección Educación, construcciones civiles, caja 31/8120, legajo 8884. Planta principal o primera con las cotas de cada estancia.

También recibió Francisco Jareño la orden de inventariar los materiales que aún quedan en el edificio, tras el traslado a la nueva sede de carrera de San Francisco de la entonces Escuela Profesional de Veterinaria. La finalidad es realizar una valoración económica de lo que ha quedado para proceder a su venta, y conocer el cálculo del coste económico de demolición y de explanación. Esta es la documentación que en 2022 hemos hallado también en el Archivo General de la Administración. Consta de un Inventario General de 15 páginas en la que están anotados todos los elementos de división interna, de uso docente y de mobiliario presentes en ese momento en el edificio principal y en el resto de dependencias. Y de un documento de Mediciones y Cubicación de todos los elementos constructivos del edificio, de 42 páginas. Como sucede con los planos descritos anteriormente, la documentación está firmada por Francisco Jareño y aprobada por real orden de 18 de diciembre de 1863.

Combinando la información de ambos documentos, conocemos las medidas de cada uno de los componentes de cada sala, es decir: alto, ancho y largo de la estancia; la medida de cada ventana; el tipo de suelo; la medida de la puerta de entrada y si es de madera o desde una altura tiene cristales y si alguno de ellos está partido; si tiene pomo y si es de latón y si además tiene pestillo y si funciona o no. También se especifica el número total de tejas, y la valoración de las que aún pueden ser aprovechables. El nivel de detalle es altísimo.

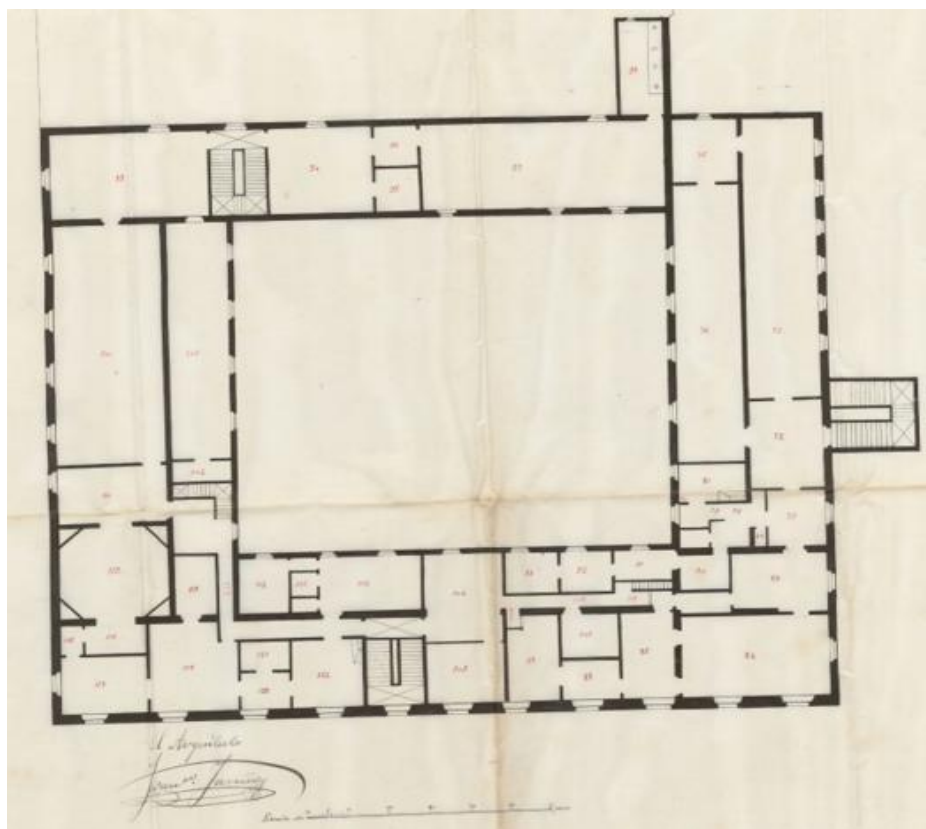


FIGURA 4. AGA, sección Educación, caja 31/8117, legajo 8883. Planta principal o primera sin cotas pero con cada estancia numerada.

Es fácil deducir que la colaboración interdisciplinar resulta imprescindible, correspondiendo a los arquitectos el protagonismo en esta fase del trabajo⁵⁹. La planimetría encargada a Jareño no presenta ningún

⁵⁹ P + S Estudio de Arquitectura está formado por Francisco Parada, doctor arquitecto, y Laura R. Salvador, arquitecta y máster en urbanismo.

plano de alzado o sección que aporte información respecto a la dimensión vertical de los elementos arquitectónicos, lo que ha añadido una gran dificultad al proceso de reconstrucción gráfica del conjunto, solo posible gracias al hallazgo de la nueva documentación y su posterior interpretación y descifrado.

Designación del inmueble	Numero de localidad	Numero del plano	Numero de parcela	Alto m ³ c ³	Ancho m ³ c ³	Espesor del muro m ³ c ³	Volumen paredes m ³ c ³	Volumen techos m ³ c ³
<i>Sección transversal</i>								
b	64	1	1	1.87	0.92	0.75	1.572	14.07, 161
c	65	1	1	1.72	0.76	0.75	1.346	
c'	65	1	1	1.92	0.91	0.75	1.382	
d	67	1	1	1.75	1.15	0.70	1.210	
e	67	1	1	1.5	0.75	0.95	2.102	
f	67	1	1	2.11	0.70	1.15	1.729	
							2.134	
							14.532	14.532
<i>Sitones de la parte O.E.</i>								
a'	54.55.50	5	4	1.15	0.60	1.00	2.322	
b'	54.55	1	2	1.15	0.60	0.70	1.312	
							14.714	14.714
<i>Planta principal</i>								
1								
2	fachada principal E.			2.85	1.90	0.72	2.952	
2	a	2	10	2.85	1.75	0.72	26.110	
14	2	2	7	2.85	1.75	0.72	10.922	

FIGURA 5. AGA, sección Educación, caja 31/8120. Detalle del documento de Mediciones y Cubicación.

La reconstrucción infográfica tridimensional que hemos realizado muestra la totalidad de los inmuebles del complejo docente veterinario existentes en 1863. En el edificio principal, el de autoría de Francisco Sabatini, tenemos documentado que algunas de sus dependencias han cambiado de uso a lo largo de los 70 años de actividad, pero en nada ha variado el espacio construido. Parte de las edificaciones adyacentes al edificio principal se han levantado entre 1827 y 1828, como el hospital clínico, el herradero y el anfiteatro anatómico. Las construcciones situadas en el límite más alejado de la primitiva huerta se levantan

taron en el periodo inicial aprovechando la cerca que rodea la ciudad: la “estufa” o invernadero, la casa del hortelano, la noria y el estanque de acumulación, y una pequeña granja, pero al comenzar las obras de edificación de la Casa de la Moneda en 1856 se trasladan al nuevo límite de la huerta, marcado por el vallado junto a la calle de la Moneda que separa ambas instituciones. La granja existente desde el periodo inicial es el único edificio que no se vuelve a levantar.

El edificio principal es de muros de fábrica de ladrillo, de planta rectangular y 2.234m^2 de ocupación total en planta, de la cual 679m^2 corresponden al patio interior, siendo la superficie construida de 5.947m^2 . Tiene escasa ornamentación (Malats y Estévez habían pedido “*un edificio basto*”), es de fachada enfoscada lisa, con vanos ligeramente enmarcados. Cuenta con 23 balcones con barandilla de hierro, 11 de ellos en fachada principal; ventanas con rejas de hierro sencillas en el exterior y en parte de las del patio interior; zócalo de piedra berroqueña (granito) de 1,20m. de altura en fachada principal y 0,80m. en fachada norte, y línea de imposta bajo vanos del primer piso. La única zona con ornato corresponde a la de acceso en la fachada principal, que cuenta con un volumen elevado de marcada cornisa y remate almenado, donde se sitúa un gran reloj con armazón de hierro y dotado de campana. Inicialmente la campana, que rige la vida escolar, corona esta fachada, siendo manejada por el conserje de puerta. El reloj llegará después, y según apunte de Madoz⁶⁰, en 1847, el reloj de torre del paseo de Recoletos nº 16 es uno de los únicos 30 existentes en Madrid. Bajo el reloj, se sitúa un escudo coronado con las armas reales.

Se accede al edificio por una espaciosa puerta de madera de doble hoja, de 4,08m. de altura y 3,01m. de ancho, con postigo en una de sus hojas, asta para bandera, y con umbral flanqueado por dos guardarruedas. Está situada en la fachada oeste, frente al paseo de Recoletos, con el que forma un ángulo de 26 grados, siguiendo la orientación marcada por el edificio de los religiosos al que Sabatini se adapta.

El edificio consta de planta baja, planta principal o primera, zona de buhardillas y un limitado sótano. Hemos identificado casi todas sus dependencias. Cuenta con ocho viviendas, situadas una en la planta baja (comandante de alumnos), dos en la principal (director y un profesor),

⁶⁰ MADDOZ, Pascual, *Diccionario Geográfico- Estadístico- Histórico de España y sus posesiones de ultramar*, X, Madrid 1847, pp. 706-707.

cuatro en la buhardilla y una en el sótano (porteros y palafreneros. En todos los casos, con sus respectivas familias). Los suelos son de baldosa de barro cocido, excepto muy determinadas estancias con “*piso fino*” o suelo de madera. Se articula alrededor de un gran patio central de 679m² de superficie y solado de piedra berroqueña (granito), con galería porticada en sus lados norte y oeste, y una gran pila central dotada de grifo, que hasta 1828 tiene función de abrevadero.

Las cuatro alas en torno al patio conforman un cuadrilátero, cuya longitud es: en el lado norte 42,10m.; en el sur 41,80m.; en el este 51,80 y oeste 52,10m. Cada una de las cuatro crujías tiene distinta dimensión: la norte, de 12,50m.; la sur, de 10,50m.; la este, de 7m.; y la oeste, de 11,50m.

En 1800 se construyen una nueva tapia y una puerta que sustituyen al vallado inicial de separación del edificio veterinario y parte de su huerta del paseo de Recoletos. Que a su vez es sustituido en 1827 al levantarse un nuevo vallado ahora con doble entrada, formado por pilastras de mampostería de 2,50m. de altura, que terminan en remate de yeso en forma de piña, con verja de madera entre las pilastras, y con albardilla protegiendo el muro. El vallado conecta con la cerca de la ciudad en un punto colindante con la puerta de Recoletos, como también se documenta en la maqueta de Gil de Palacio⁶¹. Desde que en 1856 se produce la pérdida de poco más de la mitad de la huerta, ese vallado se mantiene con 34 pilastras que separan el recinto veterinario del paseo, llegando a perder finalmente alguna de ellas.

El acceso desde el paseo de Recoletos al recinto escolar se realiza a través de dos puertas de madera practicadas en el citado vallado, los machones que las sostienen alcanzan los 6,20m. de altura, tienen cubierta de plomo, al igual que en el dintel, dotado de cornisa, con cerradura en ambas puertas con una llave común y cadena de hierro. Una está situada frente a la puerta del edificio principal, con un ventanillo con reja para visualizar el exterior; y la otra está frente al herradero, es ciega y cuenta a sus lados con armazones de hierro para faroles. Desde que en 1828 se construyen el nuevo herradero y el hospital clínico, los animales se dirigen directamente al herradero, que es el edificio del complejo veterinario más cercano al paseo de Recoletos, o rodean exteriormente el edificio principal por su fachada norte para dirigirse al hospital clínico, dejando así de penetrar al interior de la Escuela de Veterinaria.

⁶¹ MUSEO DE HISTORIA DE MADRID, *Modelo de Madrid, 1830*, extraordinaria maqueta realizada bajo dirección del ingeniero militar León Gil de Palacio.

Antes de continuar relatando el interior del edificio docente veterinario, hemos de recordar que el único conocimiento que sobre él poseíamos era la breve descripción hallada por Lleonart Roca y realizada por Giesker en 1811, tras la visita efectuada a la Escuela española dos años antes⁶². Al ser nuestra aportación tan mayoritaria, referenciamos el contenido de las siguientes páginas con una única cita⁶³.

Nos detenemos ahora en la planta baja del edificio. En la fachada principal, que es el ala oeste, en el portal de entrada, a la izquierda, arranca la escalera de mayor tamaño, bajo la cual hay un cuarto desde el que el portero controla entradas y salidas, que cuenta con una ventana a fachada principal de menor tamaño que el resto y en el que están las pesas de la campana. Aún en el espacioso portal, a la derecha, se accede a una estancia de 81m² destinada a sala de visitas, con tres ventanas a la fachada principal, chimenea francesa, “*piso fino*” y puerta de salida a la galería porticada, que cuenta con un espacio a modo de zaguán que impide la visión directa desde el exterior.

Inicialmente, a la izquierda de la puerta de entrada se ubicaba el herradero, dotado de cuatro fraguas para la forja de herraduras, y dos más pequeñas para la elaboración de clavos, quedando liberado este espacio para la docencia al trasladarse en 1828 a la nueva construcción exterior. Ese mismo año se inaugura el anfiteatro anatómico levantado en el exterior del edificio principal, trasladándose a él las demostraciones anatómicas que hasta entonces se realizaban en el aula de Anatomía. Las malas condiciones de construcción del anfiteatro anatómico llevan a que pronto deje de utilizarse y la actividad se traslade al espacio del inicial herradero, que en sus 77m² contará con sala de preparados anatómicos, fogón, alacenas, armarios para el instrumental y zona de almacén. Delante de su puerta tiene una especie de zaguán idéntico al de la sala de visitas, destinado a impedir la visión directa desde el exterior.

El ala norte cuenta con una sala de 22,35m. de largo por 6,48m. de ancho, que se destina a aula de Anatomía, iluminada por 10 venta-

⁶² LLEONART ROCA, Francisco, “Informe sobre la Escuela Real Española de Veterinaria de Madrid (I parte)”, *Terapéutica y Veterinaria Biohorm*, 24, 1974, pp. 122-127. M. H. Giesker es veterinario jefe del Real Colegio Superior Sanitario de Braunschweig, en Alemania. Según su relato, conoce a Malats en 1809 en plena ocupación francesa (antes de que en septiembre el director abandone la capital), siendo el artífice de su nombramiento como correspondiente (corresponsal en original) de la Escuela de Veterinaria de Madrid.

⁶³ SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), pp. 59-98.

nas, 6 al exterior y 4 a la galería porticada, con puerta a esa galería de 3,83m. de alto y 1,44m. de ancho. Cuenta con una dependencia adyacente (camarote en el original) para descanso del profesor, y desde el extremo contrario se comunica con el ala este, que es la zona destinada a clínicas y enfermerías. Es el aula de mayor tamaño por considerarse la asignatura más importante de la naciente carrera de Veterinaria.

El ala sur corresponde al edificio preexistente, adaptado por Francisco Sabatini como inicial aulario y desde comienzo del curso 1797-98 ya como residencia de alumnos internos. Carece de comunicación directa con el ala oeste. Se accede desde el patio interior a través de cinco escalones de piedra berroqueña, enmarcados por zócalo, jambas y dintel de sillería, y desde el vestíbulo se accede a la escalera exenta, provista de puerta de entrada dotada de ventanillo, por la que se asciende a las habitaciones del primer piso de los alumnos internos. A esta escalera también se llega desde el huerto franqueando la puerta. A la derecha del vestíbulo, está el despacho del comandante de alumnos, de 60m², cuyo antedespacho tiene chimenea francesa, ambos con “*piso fino*”, y estancias para su residencia. Adyacente se sitúa un pequeño habitáculo de 1,89m. por 1,26m., sin ventana y con reja de hierro como puerta, empleado como calabozo de alumnos (hay otro más en la buhardilla). Y a la izquierda del vestíbulo, hay cuatro pequeños espacios con suelo de tierra y dos con suelo de baldosa, todos ellos pertenecientes a la farmacia, que cuenta con pila, fogón y hornillos, cuya zona dedicada a dispensación de preparados tiene 43m² y está provista de alacenas, estando las cuatro estancias más pequeñas dedicadas al almacenamiento, secado y selección de plantas y a realizar cocimientos y determinadas preparaciones. La zona de farmacia tiene comunicación con el ala este y con el patio delimitado por el hospital, el anfiteatro anatómico y las enfermerías.

En el ala este, inicialmente toda la planta baja está dedicada a clínicas y se presta atención ambulatoria. De tal modo, que para acceder al herradero y a la zona de clínicas los animales penetran al interior del edificio, lo que dejará de producirse con las nuevas construcciones en 1828. En el espacio liberado con el traslado del hospital clínico se crean dos aulas, una de 55m² y otra de 59m², con cuatro ventanas cada una. En su extremo sur hay un paso de comunicación entre el patio interior y el del exterior, contando con acceso al espacio exento dedicado a escusado, con siete retretes, una pila y huecos de ventana, siendo este el utilizado por los alumnos.

Cuando hablamos de liberar espacio docente, hemos de considerar que desde los 42 alumnos iniciales, su número asciende paulatinamente hasta alcanzar los 548 matriculados en el curso 1862-63, el último en Recoletos.

La planta principal o primera, tiene comunicación directa entre tres de sus alas, interrumpida entre la este y la sur. En el ala oeste (fachada principal) se ubica la vivienda del director, con dos balcones al exterior; y su despacho, con amplio balcón central de 4,90m. de largo; también la tesorería y contaduría, con sala de archivo, que cuenta con acceso directo desde las dependencias del director y con acceso a la sala de exposición visual del gabinete anatómico. En la tesorería se guardan los haberes (dinero efectivo y títulos) en un arca de tres llaves, que poseen director, contador y tesorero. A la derecha de la escalera principal identificamos una vivienda de un profesor, con tres ventanas abiertas al patio y estrenada por el profesor de Farmacia.

En el ala norte está la sala de concursos o salón de grados, de 17,45m. por 7,48m., abierta al exterior a través de cuatro ventanas, con una antesala que le da paso a través de una puerta de 3,86m. de altura y 1,60m. de ancho, y dotada de cátedra forrada de terciopelo y otros elementos que engalanan el espacio. En ella se celebran los exámenes de los alumnos, que son orales y públicos, las oposiciones del profesorado y los actos solemnes. Comunicado con la antesala está el gabinete anatómico, de 48m², equipado con vitrinas con puertas de cristal, una ventana al exterior y un amplio tragaluz que le proporciona luz cenital, y acceso visual a una sala de exposición de 12m² a través de una cristalería. Contigua a la sala de concursos se sitúa la biblioteca, de 17m. por 4,08m., dotada de un balcón y tres ventanas orientados al amplio patio y una dependencia de apoyo.

En el ala sur, al que también se llega a través de la escalera exenta que arranca en la planta inferior y que ocupa un volumen adosado al principal, hay dos alargadas dependencias, una de 19,26m. por 4,92m., con tres ventanas y un balcón abiertos al patio, y otra de 20,38m. por 4,69m., con siete ventanas abiertas al exterior. En ambas salas se disponen en forma de hilera las camas de los alumnos internos y el arca individual en el que guardan ropa de cama, vestimenta y pertenencias. En el extremo este, con acceso a ambas salas, hay una habitación destinada al encargado del control de los alumnos internos, que durante el periodo de dependencia militar corresponde al sargento de semana y en época posterior a un dependiente civil. A continuación del

espacio de habitaciones, están: la cocina, con sus dos ventanas con malla para evitar la entrada de aves e insectos voladores; varias dependencias de apoyo a ésta; y tres comedores, el más amplio con chimenea francesa azulejada, alacenas y “*piso fino*”, utilizado por el profesorado.

Al ala este se llega por una escalera de acceso ligeramente menor a la principal, a su izquierda hay un aula de 71m², y a su derecha está la sala de estudio, de 48 m², que tiene una dependencia desde la que vigilar a los alumnos. No podemos determinar en qué momento de la última época, sus tres ventanas orientadas al patio son tapiadas. También en el ala este hay una alargada sala de 16,72m. por 6,55m., con cuatro ventanas (una tapiada) y un balcón, utilizada como sala de juntas de los profesores, que comunica en su zona sur con el habitáculo de escusados, con cuatro retretes, una pequeña pila y huecos de ventana, de uso exclusivo del profesorado. Tanto la sala de concursos como todas las aulas cuentan con cátedra, si bien la primera con materiales y elementos “especiales”. Las ya mencionadas escaleras exenta y principal, que comunican las plantas baja y primera, y la escalera del ala este, que asciende hasta la buhardilla, cuentan las tres con pasamanos y anclajes de hierro. También hay cuatro escaleras de menor tamaño, que arrancan en la primera planta y por las que se accede a la zona de buhardillas.

La planta abuhardillada, que está revestida por cubierta de teja, podemos dividirla en dos mitades: el ala este, comunicada con la mitad de las alas norte y sur; y el ala oeste, además, dividida por su parte central.

En la “mitad oeste”, hemos podido identificar cuatro viviendas destinadas a porteros y palafreneros, a las que se llega por escaleras estrechas que arrancan en la primera planta. Una de las viviendas incluye el acceso a campana y reloj, por lo que corresponde al portero encargado de su mantenimiento diario (un relojero se encarga del mantenimiento periódico). En otra de las viviendas se sitúa la dependencia utilizada como segundo calabozo de los alumnos, de 2,44m. por 1,58m., con puerta de reja y sin ventana al exterior.

A la “mitad este” se llega por la escalera que nace en la planta baja. La parte abuhardillada se utiliza como zona de almacenaje y la de techos altos como aulario, especialmente desde que los alumnos sobrepasan los trescientos. Cuenta con una sala de 102m² iluminada por dos ventanas y dos balcones, por mitades al exterior y al patio, y una alargada dependencia de 30,50m. por 6,30m., con 3 ventanas al exterior y

un balcón al patio, que comunica con el espacio exento del escusado, equipado con cinco retretes, una pila y huecos de ventana, para uso de los dependientes y sus familias.

Respecto al semisótano, debido a las importantes diferencias topográficas del terreno está solo presente en el ala sur y parte del ala este. Tal es la diferencia de nivel del terreno, que en el vértice suroeste, hacia la fachada principal y claramente apreciable en la citada litografía, se observa una puerta de calle, existiendo otras dos en la fachada sur; dos de estas tres dan a espacios de almacenaje, mientras que la otra, a sur, sirve de acceso a la vivienda del sótano, que cuenta con altura suficiente e iluminación natural, a la que también se llega desde el interior del edificio, estando ocupada por el portero que se encarga del control de acceso y de la campana. El resto del ala sur es sótano ciego y solo válido para almacén.

Bajo el ala este del edificio, poco más de la mitad está ocupado por el semisótano, al que se accede por sendas escaleras a derecha e izquierda de cada una de las dos salas, que tienen una altura de 3,35m., comunicadas entre sí, contando con tres anchas ventanas horizontales de 0,60m. de altura. Una de las salas cuenta con fogón y deducimos que se destinan a disponer de agua caliente para el servicio a clínicas y enfermerías, realizar los muy utilizados cocimientos y depósito de instrumental.

Desde el ala este de la planta baja del edificio principal se accede a un gran patio rectangular, en parte solado de piedra de cuña, dedicado a zona de clínicas y enfermerías. Su lado norte, que se comunica con el edificio principal, está ocupado por el hospital clínico inaugurado en 1828, con una superficie de 17,27m. por 5,60m., cerrado, cubierto y con piso de piedra de cuña. Tanto en el lado sur como en el resto del norte, se sitúan las enfermerías de équidos diferenciadas según el tipo de patología, separándose los que padecen enfermedades contagiosas, contando pronto también con varias enfermerías para perros y alguna para otros animales domésticos, siempre con suelo de piedra de cuña, luz natural y ventilación, disponiendo las dos mayores de 33 y 61m² y con tragaluz.

Al fondo de este patio se construye en 1828 un anfiteatro anatómico, de 201m², que a tenor de las tempranas quejas sobre su estado, no queda bien resuelto, con grandes humedades derivadas de su “mala situación topográfica”, lo que termina por obligar a su cierre, transfor-

mándose en 1861, solo dos años antes del abandono del edificio, en una cátedra de cirugía (operaciones en original) que tiene tragaluz, sala de descanso del profesor, dos pilas de mármol, gabinete para el instrumental, fogón con fragua, “pajero” destinado al animal al que se va a intervenir, y vitrinas en esquina. El graderío donde se sientan los alumnos, recién instalado, se traslada a la nueva sede en carrera de San Francisco.

En el ángulo noreste de este gran patio hay otro patio de pequeño tamaño que cuenta con cerradura con llave, desde el que se accede al anfiteatro anatómico y a la amplísima huerta, y al que llegan desde el exterior animales y propietarios con destino a la zona de clínica ambulatoria y hospitalaria.

Antes de finalizar este pormenorizado relato del edificio veterinario en el paseo de Recoletos, realizamos una aclaración referida a la descripción del edificio efectuada por Espeso del Pozo⁶⁴. La observación arquitectónica del plano de la planta baja evidencia que lo que flanquea la puerta principal de entrada no son las garitas que Espeso indica, sino guardarruedas que preservan cada vivo. Según el documento de Mediciones y Cubicación, son bloques de granito de 75cm. de alto, apreciables en la litografía aunque desproporcionados por la perspectiva ejecutada, estando estos elementos también presentes y con las mismas medidas en la salida al patio central, y en la entrada del ala sur ante los escalones que dan acceso al vestíbulo.

Nos fijamos ahora en el enorme espacio destinado a huerta. El término enorme no es exageración entusiasta, tengamos en cuenta que inicialmente el solar en el que se ubica la Escuela de Veterinaria tiene 40.475m²⁶⁵. La relación entre veterinaria y agricultura en la vertiente de economía rural es muy estrecha, la Administración considera que dada la directa relación del veterinario con el ganadero y el agricultor, es el profesional adecuado para modernizar sus conocimientos, tanto en lo que a la cría, reproducción y cuidado de los animales se refiere, como en el cultivo de las plantas más adecuadas para cada tipo de terreno. Al ser Agricultura una asignatura teórico-práctica, resulta imprescindible que la Escuela disponga de una huerta, como también la tendrán las

⁶⁴ ESPESO DEL POZO (1948), p. 86.

⁶⁵ MESONERO ROMANOS, Ramón, *El antiguo Madrid, paseos histórico-anecdóticos por las calles y casas de esta Villa*, II, ed. Ilustración Española y Americana, Madrid 1881, pp. 96-97. Mesonero indica 523.716 pies, o sea, 40.475 m² (1 pie castellano = 0,278m.).

siguientes Escuelas españolas. Los cultivos pratenses, las plantas de forraje y refresco, y la composición del suelo, son objeto de enseñanza y experimentación en la Escuela de Veterinaria. Desde su creación, en la zona más alejada del edificio principal, junto a la cerca que rodea la ciudad, se sitúan: la “estufa” o invernadero, con fachada acristalada y orientación sur; la noria de sangre, que está conectada a un estanque de acumulación que asegura el riego de la huerta; la casa del hortelano; y una pequeña granja para distintos animales. Ya hemos escrito que en 1856 estas edificaciones, salvo la granja, se trasladan al vallado colindante con la nueva calle de la Moneda, que les sirve de apoyo. Estas dependencias, precedidas de un muro de contención para salvar la topografía del terreno, aparecen representadas en los planos de Jareño y en la reconstrucción infográfica tridimensional de P + S Estudio de Arquitectura.

Además de la huerta, la Escuela cuenta con un huerto. Está situado junto al ala sur del edificio, también denominado jardín botánico o simplemente jardín, y utilizado para cultivo de las plantas medicinales más utilizadas en veterinaria y algunas de refresco. En paralelo al huerto, hay una alargada tinajera de 16,65m., cubierta y con puerta de acceso, provista de 10 tinajas para almacenar agua (entre las funciones del ayudante de cocina está la de aguador). El herradero construido en 1828 queda situado delante del huerto, enmarcándolo, cuenta con cuatro fraguas grandes y varias pequeñas, además de las portátiles, con numerosos fuelles, almacén de carbón y hierro, con nueve ventanas, cuatro de ellas abiertas al paseo, y seis chimeneas todas en el lado del huerto.

Desde la apertura hasta el derribo de la Escuela, encontramos anotaciones referidas a la existencia de una casa adyacente, situada frente a la huerta del convento de Agustinos Recoletos, luego del palacete de Calderón, sus medidas son 11m. por 6m. y una altura de 3m., que fue la adquirida en último término a los Recoletos a instancia de Malats⁶⁶, pudiendo ser la que Giesker identifica como “casa de esqueletos”.

En cuanto al baño para caballos, muy utilizado en la terapéutica de la época y convenientemente anunciado como servicio externo en prensa periódica⁶⁷, en un inicio tenía forma circular, transformado pron-

⁶⁶ MAÑÉ SERÓ *et al.* (2010), p. 322.

⁶⁷ SALVADOR VELASCO, Ángel, *Medicamento de uso animal: nexo de dos reales instituciones, Real Caballeriza y Real Botica (1789-1868)*, tesis doctoral dirigida por DE ANDRÉS TURRIÓN, Facultad de Farmacia UCM, 2004, pp. 183-207.

to en rectangular, con unas medidas de 19,74 por 6,99m., y 1,55m. de profundidad, luego acompañado de otro baño de menor tamaño, de 9,42 por 6,91m. y la misma profundidad, que ya existe en 1830. Ambos están situados en la zona sur de la parcela, entre el huerto, el edificio principal y el patio de la zona de clínicas y enfermerías, y rodeados de una valla.

La Escuela de Veterinaria cuenta con el personal fijo enumerado y con contratados a tiempo parcial, es el caso de médico, cirujano, enfermero, cocinero y ayudante de cocina.

No vamos a profundizar aquí sobre los motivos de la desaparición del edificio veterinario en el paseo de Recoletos, escapa a la motivación de este trabajo y excedería del espacio que prudencialmente debemos ocupar. Baste decir que la respuesta está en el plano del Ensanche de Madrid, conocido como Plan Castro, aprobado en 1860. El edificio de la Escuela de Veterinaria se ha convertido en la punta de lanza de la zona aristocrática y de grandes fortunas, como es el paseo de la Castellana con sus palacetes, y también del barrio burgués por excelencia, el barrio de Salamanca⁶⁸. La nomenclatura de las calles por las que queda enmarcado el edificio lo evidencian: paseo de Recoletos, plaza de Colón y calles de Serrano, Villanueva y Jorge Juan. Estamos de acuerdo en considerar que la Escuela se ha convertido en un vecino molesto, el problema no es abandonar la ubicación de Recoletos, nada habría que objetar si el siguiente destino docente hubiese estado previsto y acondicionado, pero no fue así. La Administración desatiende las necesidades de la Escuela de Veterinaria. En sucesivas soluciones provisionales, se ordena al arquitecto Francisco Jareño acondicionar un viejo edificio en carrera de San Francisco, con notables inconvenientes para impartir las clases teóricas pero sobre todo sin alcanzar el mínimo exigible en la docencia práctica, que termina con sus fachadas a San Francisco y a San Isidro Labrador apuntaladas y que los veterinarios han de abandonar 14 cursos después, de forma muy precipitada por la amenaza de ruina⁶⁹. Una nueva solución provisional es la transforma-

⁶⁸ SALVADOR VELASCO, SALVADOR GONZÁLEZ (2016), pp. 317-320. SALVADOR GONZÁLEZ (2019), pp. 151-154.

⁶⁹ SALVADOR GONZÁLEZ, Laura R., SALVADOR VELASCO, Ángel, “Sede de la Escuela de Veterinaria de Madrid en la carrera de San Francisco: una solución provisional”, *Actas XX Congreso Nacional y XI Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Soria 2014, pp. 153-158. SALVADOR VELASCO, SALVADOR GONZÁLEZ (2016), pp. 320-331. Con nuestros nuevos hallazgos, documentamos

ción de la “casa de familia” del Casino de la Reina en espacio docente veterinario. La reforma se encarga también a Francisco Jareño, iniciándose el curso 1877-78 en la sede de Ribera de Curtidores⁷⁰. Las necesidades son muchas, solo la esperanza de que el nuevo edificio de la vecina calle de Embajadores acoja a profesores y alumnos mantiene los ánimos en alto. El acto de colocación de la primera piedra tiene lugar en noviembre de 1877, inaugurándose el curso 1882-83 en el edificio proyectado por Francisco Jareño de Alarcón con específica finalidad docente veterinaria. En ese momento, el director de la Escuela y delegado regio es Miguel López Martínez, y el secretario del claustro docente el catedrático Santiago de la Villa⁷¹.

GESTIONES DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE ESPAÑA PARA LA CONSECUCCIÓN DE LA PLACA CONMEMORATIVA DE LA REAL ESCUELA DE VETERINARIA

La consecución del ansiado reconocimiento de la ubicación en el paseo de Recoletos de Madrid de la primera Escuela de Veterinaria de España, ha representado una carrera de gran fondo para la RACVE.

En el año 1995, el académico y presidente de la sección 5ª Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós documenta la existencia de un poste informativo instalado ese mismo año en la calle de Serrano, frente a la entrada del Museo Arqueológico Nacional (MAN), que bajo el título “*Guardamos la historia*” informa sobre el solar, el proyecto arquitectónico y algunas características del edificio de la Biblioteca Nacional de España (BNE) y el MAN. La leyenda que cierra el contenido es “*Un Barrio con Historia*”, y está patrocinado por el Ayuntamiento de Madrid y Seguros Reale. En cuanto al solar, leemos: “*El edificio que alberga las dos Instituciones comprende la manzana completa entre Serrano y Paseo de Recoletos. Se erige en el solar que ocupó la primera Escuela de Veterinaria en 1866 que, a su vez, se levantó en el lugar del*

que el primer curso impartido en la sede de carrera de San Francisco es el 1863-64; Véase: SALVADOR VELASCO, P + S Estudio de Arquitectura (2023), pp. 216-217.

⁷⁰ SALVADOR GONZÁLEZ, Laura R., SALVADOR VELASCO, Ángel, “La Escuela de Veterinaria de Madrid en la Ribera de Curtidores”, *Actas XXI Congreso Nacional y XII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria*, Baeza 2015, pp. 257-263. SALVADOR VELASCO, SALVADOR GONZÁLEZ (2016), pp. 331-342.

⁷¹ SALVADOR VELASCO, Ángel, Miguel López Martínez. *Un pacificador en la Escuela Veterinaria de Madrid*, discurso leído el 29 de enero de 2024 en el acto de recepción pública como Académico de Número, RACVE, Madrid 2024.

Convento de los Agustinos Recoletos...”. Esta brevísima pero pública alusión a la primera Escuela de Veterinaria de España era la única existente en la ciudad de Madrid. Pero contiene errores muy importantes: el solar que ocupan BNE y MAN es exactamente en el que se ubicaba la Escuela de Veterinaria, que nada tiene que ver con el solar perteneciente al Convento y la Iglesia de Agustinos Recoletos, asunto sobre el que volveremos. Y, contrariamente al relato del poste informativo, el edificio de la Escuela se abre en 1793, se abandona en 1863 y al año siguiente comienza su demolición, que se prolonga durante la mayor parte de 1865, presidiendo la reina Isabel II en 1866 el acto de la ceremonia de colocación de la primera piedra del nuevo edificio de *Palacio de Biblioteca y Museos Nacionales*.

Con motivo de las obras de remodelación realizadas en la calle de Serrano en 2011, el poste informativo fue retirado de forma definitiva.

Por iniciativa del académico Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós, la sección 5ª de la RACVE emite un informe en abril de 2013 que traslada al presidente de esta Real Academia, Arturo Ramón Anadón Navarro, que apoya la solicitud de reposición del poste informativo o en su defecto la colocación de una placa conmemorativa en la verja de separación del recinto de la BNE con el paseo de Recoletos, con el enunciado “*En este solar se ubicó la primera Real Escuela de Veterinaria de España*”. La solicitud se envió ese mismo mes al titular del Área de Gobierno de Las Artes, Deportes y Turismo.

Dos meses después, el nuevo delegado de ese Área de Gobierno informa al presidente de la RACVE que, debido a modificaciones competenciales y presupuestarias, “*los carteles*” se retiraron y no se volverán a reponer. Una amable negativa, que elude la referencia a la placa conmemorativa.

En octubre de 2013, desde la presidencia de la corporación se eleva a la alcaldesa Ana Mª Botella Serrano una nueva solicitud, ahora ya ceñida a la placa conmemorativa en la verja de la BNE a la que se acompaña el informe de la sección 5ª. No se obtuvo contestación.

Renovada la alcaldía madrileña en la persona de Manuela Carmena Castrillo, en abril de 2017 el presidente Arturo Anadón firma una nueva solicitud “*sobre un asunto cultural y patrimonial*” de la ciudad que, a nuestro juicio, traslada el convencimiento y la firmeza de la institución para un reconocimiento al que se considera con derecho: “*Nues-*

tra petición es bien simple. Colocar una placa conmemorativa en la verja de la entrada principal de la Biblioteca Nacional... Para su conocimiento le informo que en el resto de países de nuestro entorno existen estas placas conmemorativas que indican la efeméride de los primeros centros docentes históricos". El escrito se acompaña del informe emitido por la sección 5ª, presidida por el general Caparrós. Tampoco esta vez hubo respuesta.

Es necesario un cambio de estrategia. Dos años después, en febrero de 2019, habiéndose cumplido el 225 aniversario de la apertura de la Real Escuela de Veterinaria, desde la presidencia de la corporación veterinaria se remite la solicitud de la placa conmemorativa "*del primer Real Colegio-Escuela de Veterinaria de España*"⁷² a la directora de la Biblioteca Nacional de España Ana Santos Aramburo, que se acompaña del preceptivo informe de la sección 5ª. En el mes de mayo se recibe la respuesta de la directora, en la que comunica que en la Comisión Permanente del Real Patronato de la Biblioteca Nacional de España se ha aprobado la propuesta presentada. Por fin la primera respuesta positiva. Incluso el presidente Anadón y el bibliotecario y presidente de la sección 5ª Moreno Fernández-Caparrós se entrevistan con la muy amable directora en su despacho de la BNE, entrevista de la que ambos guardan un grato recuerdo. Una nueva misiva se dirige desde presidencia a la directora en septiembre de 2021. Incluso la sección 5ª, entonces presidida por Mª Cinta Mañé Seró, a solicitud del presidente Anadón, propone en enero de 2022 un nuevo texto para incluir en la placa conmemorativa: *En este lugar se instaló en 1793 la Real Escuela de Veterinaria, primera de España*. Pero a pesar de la buena predisposición, el asunto está estancado.

La RACVE entiende entonces que el fondo del problema reside en las diferentes competencias existentes: el espacio exterior del edificio de la BNE tiene como órganos rectores a Ministerio de Cultura y Real Patronato, pero el exterior de la verja de separación de ese espacio con

⁷² El término Real Colegio-Escuela ha sido repetidamente utilizado de manera personal por el académico Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós; véase, <https://www.racve.es/wp-content/uploads/2025/01/RACVE-CORPUS-LEXICOGRAFICO.pdf> pp. 182-183 y 221. Dicha denominación nunca ha existido oficialmente. Durante los 70 años que la Escuela de Veterinaria permanece en el paseo de Recoletos, modifica o alterna en 12 ocasiones su nombre, siendo el de Real Escuela de Veterinaria el primero y el de mayor permanencia; véase el último apartado de este trabajo.

el paseo de Recoletos es competencia del Ayuntamiento de Madrid. Es decir, debe ser el Ayuntamiento quien autorice la colocación de la placa.

En junio de 2023 se contacta mediante correo electrónico desde la RACVE con la Dirección General de Programas y Actividades Culturales del Ayuntamiento de Madrid. Se da traslado de la solicitud, del informe emitido por la sección 5ª, y también se remite una relación de los trabajos realizados durante los últimos años por todos los académicos de número y correspondientes de la corporación veterinaria, que de una u otra forma han estado relacionados con el periodo inicial de la Escuela de Veterinaria en Recoletos. Al mes siguiente se obtiene la primera respuesta: en la próxima reunión trimestral se estudiará la petición. Finalmente se llevó a la siguiente reunión de Junta, en octubre, y se aprueba evacuar la solicitud de la instalación de la placa a los Cronistas de la Villa.

Para que se abra un expediente por una solicitud como la que nos ocupa, es preceptivo el informe favorable de los Cronistas de la Villa, condición *sine qua non*. Ocho fueron los Cronistas que participaron en la reunión celebrada en el palacio de Cañete, todos son personas físicas (historiadores, arquitectos, periodistas) excepto el Instituto de Estudios Madrileños, que participa a título corporativo representado por su presidenta, Mª Teresa Fernández Talaya⁷³. En esa misma reunión se produjo la aceptación por unanimidad de la propuesta, sin que fuese necesario aportar ninguna información complementaria. Se da la circunstancia de que en julio de 2023 había presentado en el palacio de Cañete, sede del Instituto de Estudios Madrileños, el libro *La primera Escuela de Veterinaria de España, paseo de Recoletos de Madrid (1793-1863)* a su presidenta, dejando un ejemplar para la biblioteca de la institución, motivo por el cual al llegar la solicitud a los Cronistas de la Villa, Fernández Talaya informó al resto de Cronistas de la existencia de la Escuela de Veterinaria en el solar actualmente ocupado por el edificio de la BNE y el MAN.

EL 13 de diciembre de 2023 la Secretaría General Técnica del Área de Gobierno de Cultura, Turismo y Deporte resuelve acordar el inicio del expediente 511/2023/18091. El 20 de diciembre de 2023 la Dirección General de Programas y Actividades Culturales emite informe favorable:

⁷³ Mª Teresa Fernández Talaya, en sesión plenaria celebrada a 29 de octubre de 2024, ha sido nombrada Cronista de la Villa a título individual.

“teniendo en cuenta que en el solar hoy ocupado por la Biblioteca Nacional de España y el Museo Arqueológico Nacional, estuvo ubicada la Real Escuela entre 1793 y 1863, como se demuestra en la cronológica planimetría de la ciudad de Madrid y en la concreta documentación que, en los últimos diez años, académicos de Real Academia de Ciencias Veterinarias de España han ido exponiendo. Este trabajo ha culminado con la edición por la Organización Colegial Veterinaria de la obra Primera Escuela de Veterinaria de España. Paseo de Recoletos, Madrid 1793-1863 que, con la colaboración de P + S Estudio de Arquitectura, muestra tanto el edificio principal como la totalidad del complejo docente veterinario.

Transcurridos 160 años de su derribo se ha perdido toda huella urbanística de la Real Escuela de Veterinaria de España, de ahí la relevancia de recordar mediante una placa la existencia de esta institución, capital para el conocimiento de las ciencias veterinarias.

En consecuencia, de conformidad con lo establecido en el artículo 17 de la Ley 22/2006 de 4 de julio, de Capitalidad y de Régimen Especial de Madrid, y en el apartado 4º.2.6 del Acuerdo de 29 de junio de 2023 de la Junta de Gobierno de la Ciudad de Madrid de organización y competencias del Área de Gobierno de Cultura, Turismo y Deporte, y de acuerdo con el informe de la Dirección General de Programas y Actividades Culturales de 20 de diciembre de 2023,

RESUELVO

ÚNICO. - La instalación de la placa conmemorativa del Plan Memoria de Madrid dedicada a la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, en la verja de la Biblioteca Nacional de España.”

Firmado electrónicamente

La Coordinadora General de Cultura

M.ª José Barrero Garcí

El momento definitivo se acerca. En enero se solicita a la RACVE desde el Ayuntamiento la propuesta de texto a incluir en la placa, que desde presidencia se deriva a la sección 5º, con la académica Mañé Seró al frente. La propuesta es consensuada entre los académicos de la sección y aceptada institucionalmente: *“En este lugar se ubicó entre 1793 y 1863 la Real Escuela de Veterinaria, primera de España”*. Finalizaría con el logo (que se adjunta) y la inscripción de Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, en menor tamaño.

El enunciado es aceptado, no así la inclusión del logo, argumentando que el único admitido en las nuevas placas es el del Ayuntamiento de Madrid; ni tampoco el nombre de la institución promotora de la iniciativa, porque el patrocinio le corresponde al Ayuntamiento de Madrid.

Desde el primer contacto con la Dirección General de Programas y Actividades Culturales en junio de 2023, se han enviado 21 correos electrónicos desde la RACVE y se han recibido 11 desde esa Dirección General.

El 22 de octubre de 2024 se inaugura la placa conmemorativa que señala con exactitud el lugar del paseo de Recoletos en el que estuvo ubicada la primera Escuela de Veterinaria de España. Un día importante, por lo que de reconocimiento supone para la profesión veterinaria. La primera solicitud tuvo lugar en abril de 2013, han transcurrido más de 11 años, y la RACVE ha alcanzado el objetivo.

CON TOTAL SEGURIDAD Y EN EL LUGAR EXACTO

Se da la circunstancia de que en la verja que delimita la BNE con el paseo de Recoletos, además de la placa que hace referencia a la Real Escuela de Veterinaria hay dos placas más, una de ellas situada a escasos metros. En ésta, colocada en 1991, puede leerse: *“Aquí se levantaba el Convento de Agustinos Recoletos donde el escritor y diplomático Diego Saavedra Fajardo vivió retirado sus últimos años y murió en 1648”*, con el escudo y el patrocinio del Ayuntamiento de Madrid. La más alejada de estas dos, instalada también en 1991, es en honor a Fray Lorenzo de San Nicolás, fraile agustino recoleto y reconocido arquitecto fallecido en 1679, que vivió y murió *“en este lugar siendo Convento de Agustinos Recoletos”*.

El contenido impreso de las placas instaladas en 1991 indica claramente que en ese mismo solar estuvo ubicado el Convento de Agustinos Recoletos. Este mensaje se ve reforzado por el contenido escrito en

sendos bronceos adheridos al granito de la fachada de las puertas de entrada al MAN, en calle de Serrano, y a la BNE, en paseo de Recoletos, en los que en referencia al edificio que alberga ambas instituciones podemos leer: “*Edificado sobre el solar que ocupaba el antiguo Convento de los Agustinos Recoletos, este edificio fue la realización arquitectónica más ambiciosa del reinado de Isabel II*”. El patrocinio le corresponde al entonces Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, incluyéndose el escudo de España y la inscripción *Gobierno de España*.

Así pues, hay cuatro inscripciones avaladas a partes iguales por el Ayuntamiento de Madrid y el Ministerio de Educación y Cultura, afirmando que ese solar estuvo ocupado por el Convento de Agustinos Recoletos. La repetición de un mensaje con aparente garantía institucional, origina inevitablemente en el receptor una seguridad en el contenido difundido. Para los transeúntes del paseo, para el autor del artículo de Wikipedia⁷⁴, incluso para especialistas del tema pero que no se han adentrado en este concreto punto⁷⁵. Y ahora se ha unido una inscripción más, también auspiciada por el Ayuntamiento de Madrid, que dice que en ese solar estuvo ubicada la Real Escuela de Veterinaria. Convendremos que ambos mensajes son contradictorios.

Esta es la motivación que nos lleva a mostrarnos tajantes al respecto: no hay motivo alguno para semejante confusión. Pero sí consideramos imprescindible una mayor contundencia en las pruebas que la expresada por Sanz Egaña, cuando afirma que “*La topografía de la primitiva Escuela corresponde exactamente con el actual palacio de la Biblioteca Nacional*”, basándose en la reseña realizada por el Cronista de la Villa Mesonero Romanos⁷⁶. Buscamos el respaldo de fuentes de información documentadas y verificables, centrándonos en la planimetría de la ciudad de Madrid y en información procedente de archivos.

Hemos mostrado ya el detalle de la manzana 276 en el Plano Geométrico de Madrid de Tomás López, publicado en 1782. El convento de Agustinos Recoletos está presente en el centro del paseo y adelan-

⁷⁴ https://es.wikipedia.org/wiki/Convento_de_Copacabana

⁷⁵ MORENO DÍAZ, Félix, LOPEZOSA APARICIO, Concepción, “Nuevas aportaciones sobre el desaparecido convento de Agustinos Recoletos de Madrid”, *Anales de Historia del Arte*, 9, ed. Servicio de Publicaciones UCM, 1999, pp. 181-206, p. 206. “*Pocos años después fue derribado, surgiendo sobre parte de los terrenos que ocupó uno de los edificios emblemáticos del Madrid actual, el que alberga la Biblioteca Nacional*”.

⁷⁶ SANZ EGAÑA (1941), pp. 247-248, y cita nº 16 en p. 250.

tado sobre su línea desde 1596⁷⁷, y avanzando por el lado derecho del paseo hasta la puerta de Recoletos nos encontramos con la huerta de la congregación de San Felipe Neri, que tiene la pequeña edificación que ya hemos señalado como el origen de la Real Escuela de Veterinaria una vez que el solar sea adquirido con ese fin. En el plano de 1782, está el Convento y no está la Escuela.

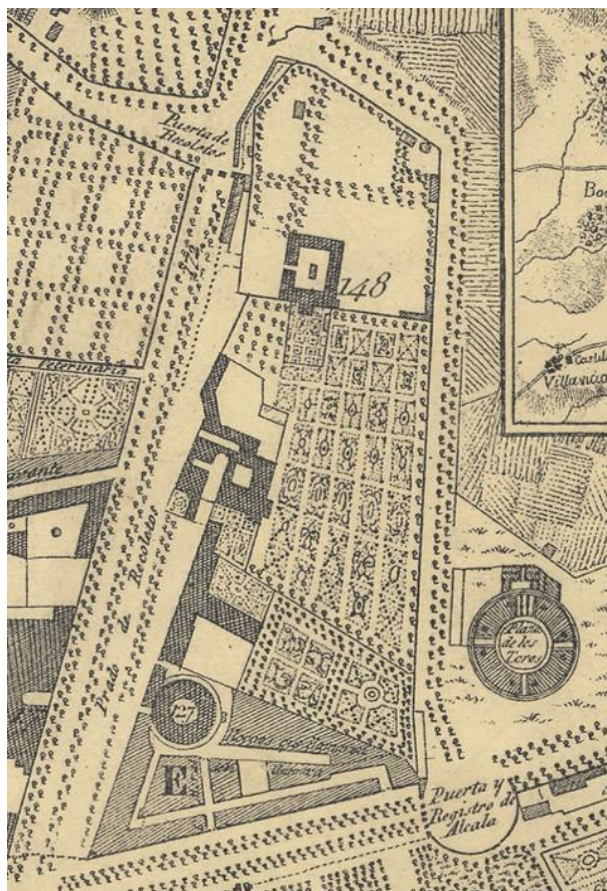


FIGURA 6. Plano Geométrico de Madrid, realizado por P. Lezcano y ampliado por J. López, años 1812 y 1846. Detalle manzana nº 276.

En el Plano Geométrico de Madrid de 1812 sigue manteniéndose el Convento adelantado sobre la línea del paseo, y avanzando hacia la

⁷⁷ MORENO DÍAZ, LOPEZOSA APARICIO (1999), pp. 181-192. Este trabajo aborda con profusa documentación tanto la fundación como el proceso constructivo del Convento.

puerta de Recoletos se aprecia perfectamente el edificio en forma de cuadrilátero con patio central sede de la Escuela de Veterinaria, así como su gran huerta y las edificaciones de su entorno: noria, estanque, casa del hortelano, invernadero y granja. En el plano de 1812, están presentes tanto el Convento como la Escuela. El vallado que separa la Escuela del Convento es sumamente zigzagueante, pudiendo apreciarlo con total nitidez en las infografías tridimensionales. El tramo exterior de la cerca que rodea Madrid entre la puerta de Recoletos y la puerta de Alcalá, perfectamente arbolada, es conocida como ronda de la Veterinaria, siendo tramos de las actuales calles de Goya y de Serrano.

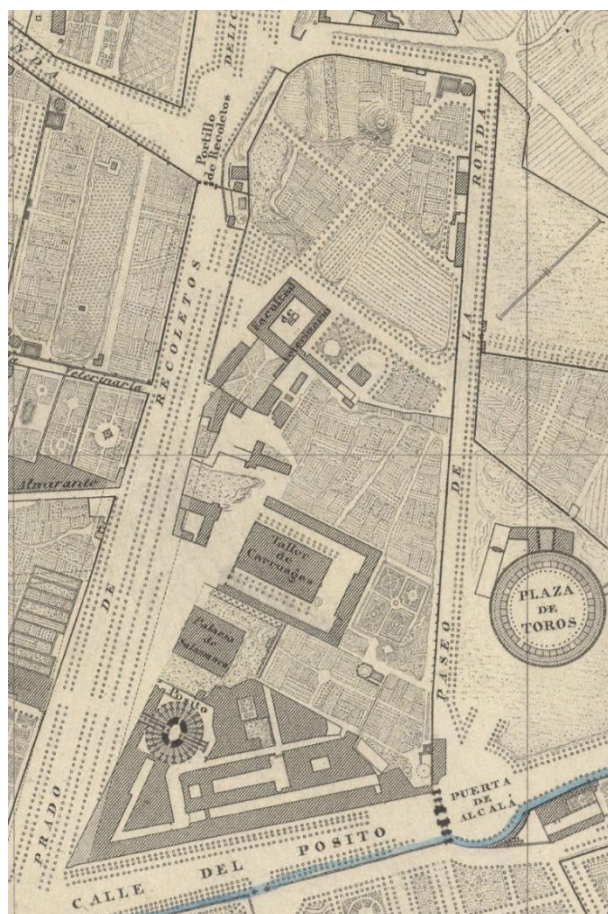


FIGURA 7. Plano de población de Madrid, grabador Juan Noguera, publicado por Coello y Madoz, año 1848. Detalle manzana nº 276.

En el plano de población de 1848 vemos el edificio de la Escuela de Veterinaria, que presenta por primera vez un ángulo de inclinación

respecto al paseo de Recoletos cercano a los 26 grados reales, y además de las edificaciones existentes en la huerta incluye en torno al edificio principal el herradero, el anfiteatro anatómico, las enfermerías, el baño para caballos y el huerto, no estando presente el hospital clínico. En el solar del Convento de Agustinos Recoletos se levanta ahora el *Gran Taller de Coches de Recoletos*, en el plano referenciado como *Taller de Carruages* (también se incluye el palacio del marqués de Salamanca, ya fuera de terrenos del Convento). Así pues, en el plano de 1848 no está el Convento y sí está la Escuela. No hay confusión posible entre ambos edificios, ni tampoco entre los solares que los contienen. La ley de desamortización de febrero de 1836 lleva a que el Convento de Agustinos Recoletos se venda en pública subasta al año siguiente (siendo el adquirente principal Juan Álvarez Mendizábal, autor de la ley desamortizadora⁷⁸), derribándose ese mismo año y proporcionando linealidad al paseo de Recoletos.

En 1835, al otro lado del paseo, la calle que asciende hasta la plaza de las Salesas modifica su nombre por el de costanilla de la Veterinaria (actual calle de Bárbara de Braganza), que mantendrá su nombre después del traslado de la Escuela, quedando como único recuerdo de la antigua ubicación veterinaria.

Como ya hemos escrito, bastaría con consultar la planimetría histórica de la ciudad para situar con exactitud cada edificio. Pero también nosotros podemos aportar documentación que lo acredita, pues son numerosas las anotaciones escritas presentes en legajos de documentación custodiados en el Archivo General de la Administración y en el Archivo General de la Universidad Complutense, pero vamos a destacar una prueba que, siendo también incontestable, resulta visualmente atractiva por tratarse de imágenes. En julio de 1862 está fechado el plano realizado por el arquitecto Francisco Jareño con el título “*Plano del terreno de la Veterinaria. Paseo de Recoletos*”⁷⁹, en el que se muestran los perfiles transversales y laterales del solar en el que se ubica el edificio, que está enmarcado con el nombre de las calles que lo bordean: paseo de Ronda (actual calle de Serrano), calle de Villanueva, paseo de Recoletos y calle de la Moneda (actual calle de la Armada

⁷⁸ VIVANCO OTERO, Borja, “Reconstitución arquitectónica del convento de los Agustinos”, *Anales del Instituto de Estudios Madrileños*, L, CSIC, Madrid 2010, pp. 163-199, p. 195.

⁷⁹ AGA, sección Educación, caja 31/8120, legajo 8884/3.

Española), con una medida de 27.518'4m² y el palacio de Calderón como vecino al otro lado de la calle de Villanueva. En 1865, Jareño realiza una modificación en su proyecto inicial del edificio del *Palacio de Biblioteca y Museos Nacionales* adelantándolo desde la línea de la calle de la Ronda al centro del solar⁸⁰, posición que será definitiva, enmarcando el futuro edificio con el nombre de las cuatro mismas calles y con el palacio de Calderón como vecino, que éste sí está construido en el solar perteneciente al Convento de Agustinos Recoletos.

Concluimos este apartado con la superposición gráfica, realizada por P + S Estudio de Arquitectura, de la imagen aérea actual del edificio de la BN y el MAN situado sobre el plano realizado por Francisco Jareño en 1863 con el edificio principal de la Escuela de Veterinaria y los edificios adyacentes. Apreciamos cómo las líneas correspondientes al paseo de Recoletos y calles de la Armada Española y de Serrano se ajustan con total exactitud en la imagen resultante, siendo la calle de Villanueva, explanada entre 1862 y 1864, la que presenta variación debido a la ya comentada zigzagueante línea de separación entre los solares ocupados por la Escuela y el Convento. Al otorgar a Villanueva un trazado lineal, en la confluencia con la calle de Serrano se ajusta exactamente al solar de la Escuela, manteniendo desde ese punto la línea recta, motivo por el que se adentra en la parte del baño para caballos, del huerto y del herradero veterinarios.

Está perfectamente claro que el solar que ocupa el gran edificio de la Biblioteca Nacional de España y del Museo Arqueológico Nacional es el mismo que ocupó la Escuela de Veterinaria entre 1793 y 1863. El Convento de Agustinos Recoletos estaría situado entre los actuales números 12 a 18 del paseo de Recoletos, es decir, desde la delimitación del palacio del marqués de Salamanca (actual Fundación BBVA) hasta la calle de Villanueva. No hay confusión posible.

⁸⁰ BNE, *De pasadizo a Palacio. Las casas que albergaron la Biblioteca Nacional*, programa de la exposición celebrada en 2012-13, sig. MV13. Original en: AGA, sección Educación, caja 31/8156.

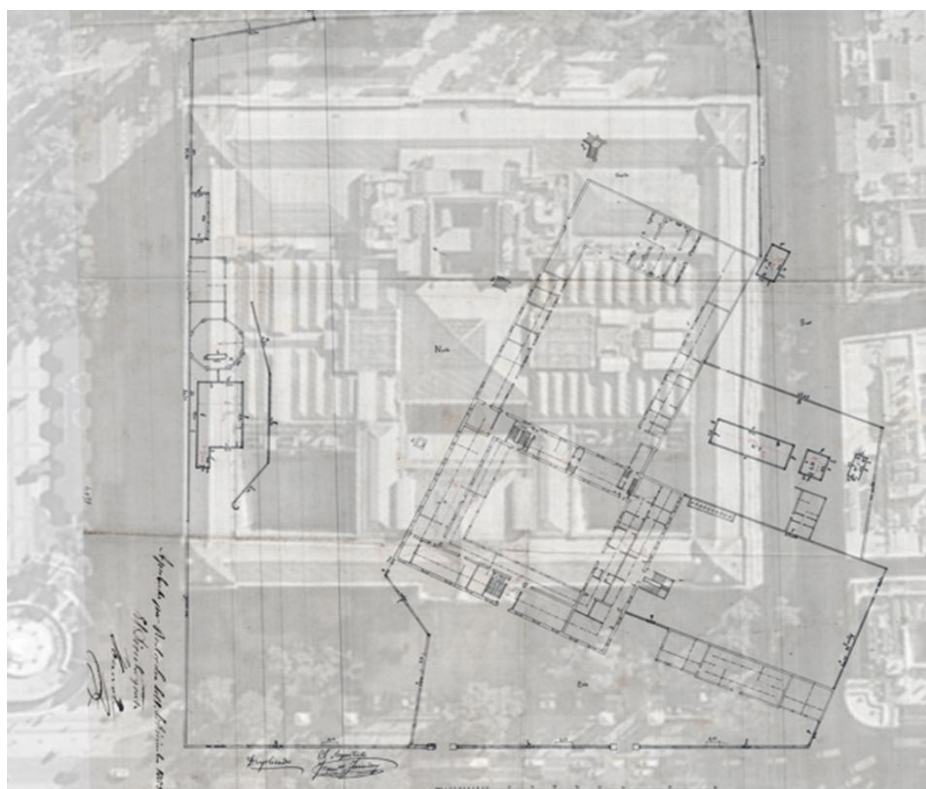


FIGURA 8. Superposición gráfica de la imagen aérea del actual edificio de la BN y el MAN, situado sobre el plano realizado por Francisco Jareño en 1863 con el edificio principal de la Escuela de Veterinaria y los edificios adyacentes. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.

CONCLUSIÓN

El objetivo planteado en este trabajo está explícito en su título. Creemos haber mostrado las pruebas suficientes para respaldar la reciente colocación de una placa conmemorativa, que recuerda el lugar exacto del paseo de Recoletos en el que estuvo situada la Escuela de Veterinaria de Madrid durante 70 años. Además, recorreremos las gestiones realizadas durante más de 11 años por la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España hasta conseguir el ansiado objetivo. Fue un día importante para la profesión veterinaria, simbólico por supuesto, pero importante por lo que de reconocimiento tiene hacia la Veterinaria. Y la profesión, en sus diferentes ámbitos, estuvo muy bien representada.

Por primera vez, la Real Escuela de Veterinaria tiene un reconocimiento explícito y oficial de su existencia en la ciudad de Madrid.

Reproducimos las infografías tridimensionales de alta fidelidad histórica que muestran el edificio proyectado por Francisco Sabatini, en torno al cual surgen las edificaciones que dan lugar a un gran complejo docente veterinario, el primero de España. Del que se había perdido toda huella urbanística.

Nuestro largo esfuerzo investigador, el profundo trabajo y conocimiento técnico demostrado por P + S Estudio de Arquitectura, la confianza depositada por parte de la Organización Colegial Veterinaria, y la perseverancia de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, han terminado por imponerse a la natural tendencia amnésica de la historia.

ACLARACIÓN FINAL. NOMBRES DE LA ESCUELA DE VETERINARIA DE MADRID MIENTRAS ESTÁ EN RECOLETOS (1793-1863)

- REAL ESCUELA DE VETERINARIA. De octubre de 1793 a diciembre de 1808.
- ESCUELA DE VETERINARIA. De diciembre de 1808 a octubre de 1813, cinco cursos durante el periodo de ocupación francesa.
- REAL ESCUELA DE VETERINARIA. De noviembre de 1813 a abril de 1818.
- REAL ESCUELA DE VETERINARIA Y EQUITACIÓN. De abril de 1818, creación de la cátedra de equitación, a marzo de 1820.
- ESCUELA NACIONAL DE VETERINARIA. De marzo de 1820, comienzo del Trienio Liberal, a diciembre de 1821.
- ESCUELA ESPECIAL DE VETERINARIA. De diciembre de 1821, dependencia de la Dirección General de Estudios, a octubre de 1823.
- REAL ESCUELA DE VETERINARIA. De octubre de 1823, vuelta al absolutismo, a septiembre de 1836.
- ESCUELA NACIONAL DE VETERINARIA. De septiembre de 1836, publicación del Plan General de Instrucción Pública, a julio de 1843.

- COLEGIO NACIONAL DE VETERINARIA. De julio de 1843, las competencias pasan al Ministerio de Gobernación, a septiembre de 1845.
- ESCUELA ESPECIAL DE VETERINARIA. De septiembre de 1845, Plan General de Estudios “Plan Pidal”, a agosto de 1847.
- ESCUELA SUPERIOR DE VETERINARIA. De agosto de 1847, decreto de creación de dos Escuelas Subalternas, a septiembre de 1857.
- ESCUELA PROFESIONAL DE VETERINARIA. De septiembre de 1857, “Ley Moyano” de Instrucción Pública, a octubre de 1866, que, ya en carrera de San Francisco, pasa a ESCUELA ESPECIAL DE VETERINARIA.

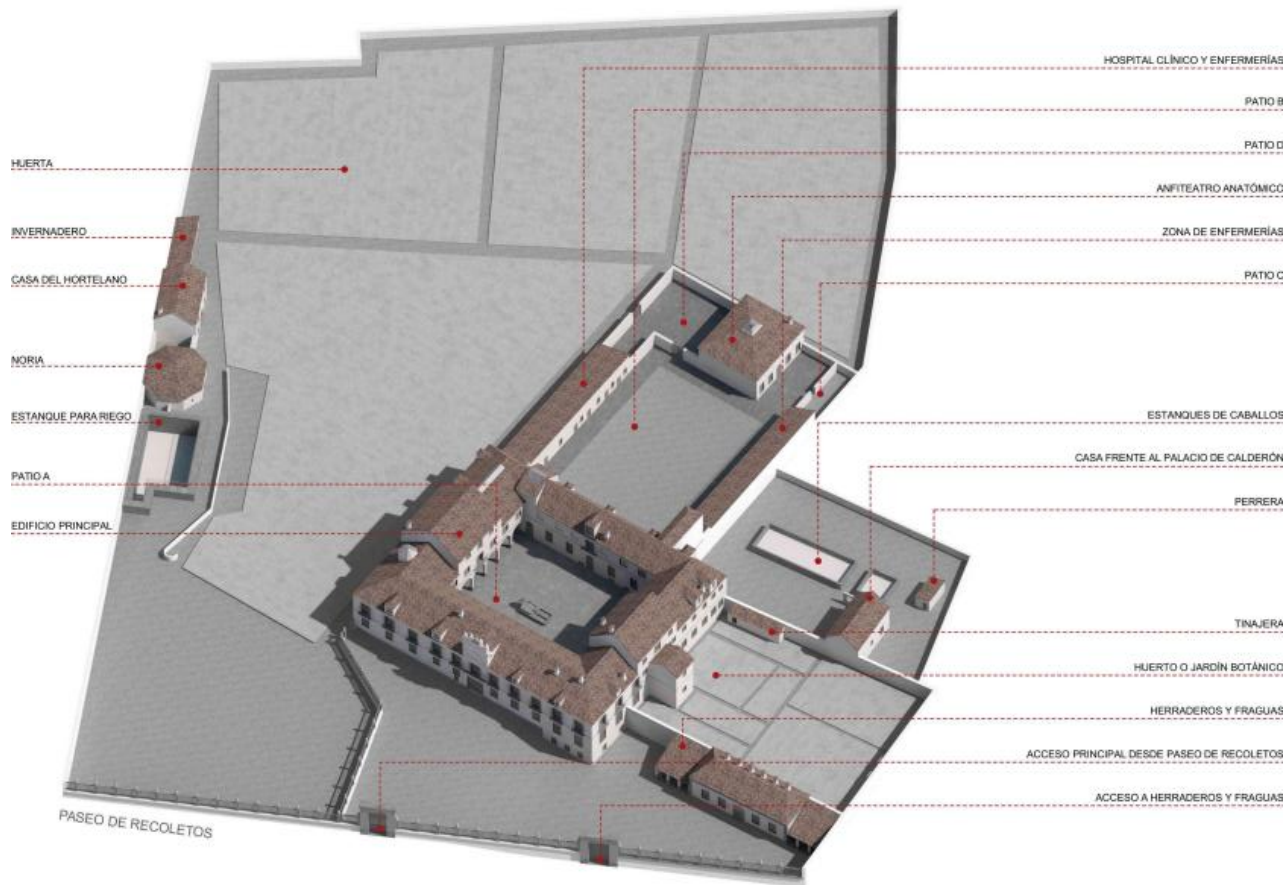


FIGURA 9. Vista aérea del complejo docente veterinario. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.

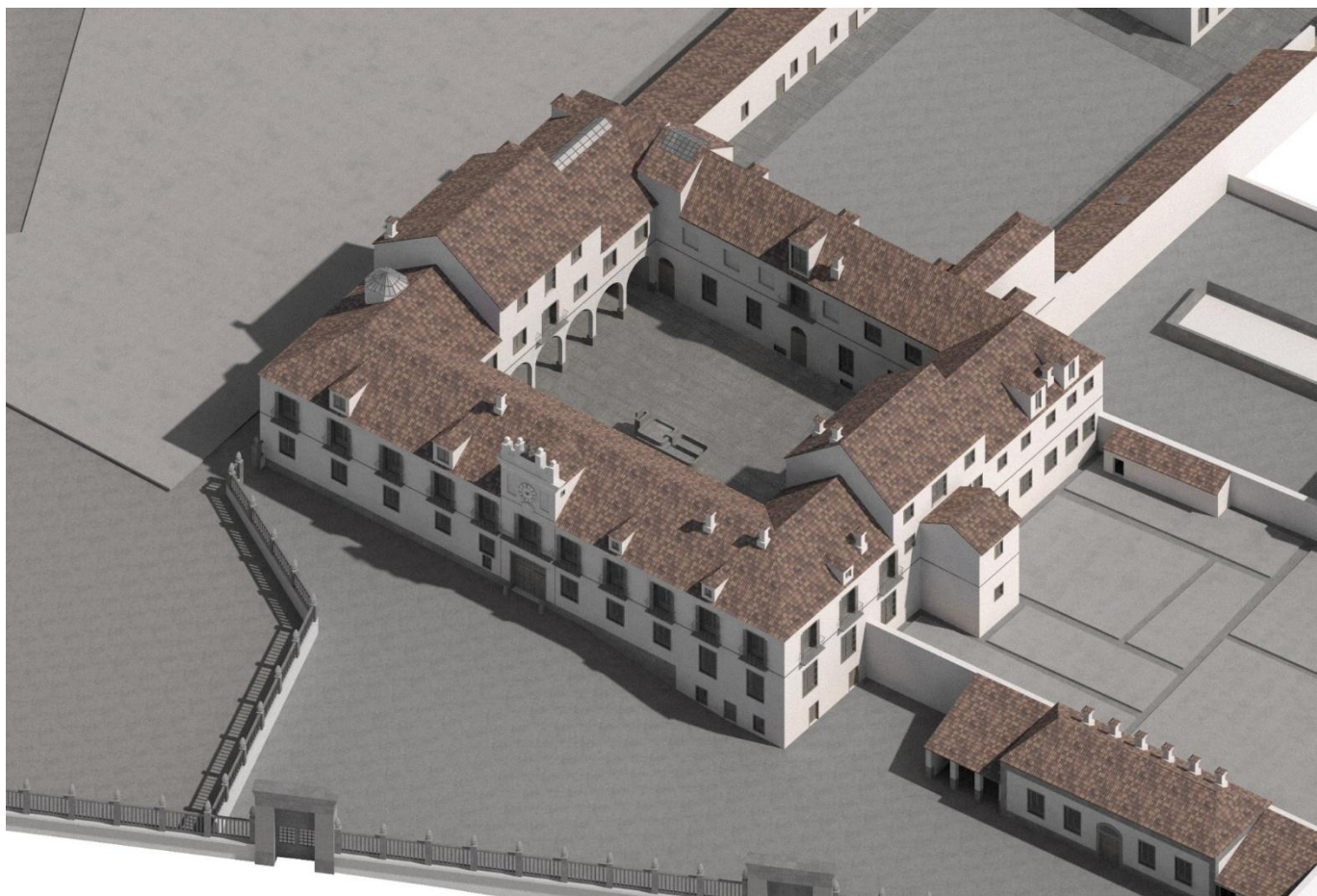


FIGURA 10. Vista aérea del edificio principal, proyectado por Francisco Sabatini. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.



Figura 11. Vista frontal de la fachada principal, desde el acceso del paseo de Recoletos. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.



FIGURA 12. Patio central del edificio de la Escuela, visto desde el ala sur (residencia de estudiantes). Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.



FIGURA 13. Patio central del edificio de la Escuela, desde el ángulo noroeste de la galería porticada. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.



FIGURA 14. Vista del huerto o jardín botánico, destinado a las plantas medicinales más utilizadas en veterinaria y algunas de refresco. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.



FIGURA 15. Vista del amplio espacio destinado a huerta, desde la cerca que rodea la ciudad. Autoría: P + S Estudio de Arquitectura.



FIGURA 16. Vista del patio conformado por el ala este del edificio principal (al fondo), enfermerías (izquierda de la imagen), hospital clínico (derecha) y anfiteatro anatómico (edificados los dos en 1828). Autoría: P + S Estudio de Arquitectura. Para la ambientación de algunas infografías se han utilizado figuras con los uniformes reglamentarios de la época. Véase: MORENO FERNÁNDEZ-CAPARRÓS, Luis Ángel, ALONSO FERMOSO, Heliodoro, *Uniformes históricos de la Veterinaria Militar Española*, Publicaciones Ministerio de Defensa, Madrid 2015.



LOS CONTROLES SANITARIOS EN FRONTERA: ESTADO DEL ARTE

ILMA. SRA. DRA. D.^a ANA RODRÍGUEZ CASTAÑO

*Secretaria General de Recursos Agrarios y Seguridad Alimentaria
Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación*

25 de noviembre de 2024

RESUMEN

La competencia técnica, como veterinarios, dentro del campo de los controles en frontera, en un contexto de mercado global, es esencial para la inocuidad alimentaria y la sanidad y bienestar animal. Los controles en frontera serán cada vez más necesarios y de cara al futuro el Estado español ha unificado los servicios de inspección de modo que se actúe de manera coordinada, evitando duplicidades y utilizando al máximo el conocimiento y la experiencia de todos y da cada uno de sus inspectores, con el objeto de garantizar la protección al consumidor y favorecer la internacionalización del sector agroalimentario.

Palabras clave: Controles en frontera, inocuidad alimentaria, protocolo de coordinación, inspección, simplificación administrativa, internacionalización y comercio exterior.

SUMMARY

The technical competence, as veterinarians, within the field of border controls, in a global market context, is essential for food safety and animal health and welfare. Border controls will be increasingly necessary and looking to the future the Spanish State has unified the inspection services in order to act in a coordinated manner, avoiding duplication and making the most of the knowledge and experience of everyone and each of them. its inspectors, with the aim of guaranteeing health for society as a whole and promoting the internationalization of the agri-food sector.

Keywords: Border controls, food safety, coordination protocol, inspection, administrative simplification, internationalization and foreign trade.

1. INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, excelentísimos señores y señoras académicos de esta institución, autoridades, señoras y señores.

Es un honor dirigirme a todos ustedes en Sesión Pública de este máximo exponente de las ciencias veterinarias que es la Real Academia; hacerlo, además, como Secretaria General de Recursos Agrarios y Seguridad Alimentaria no hace sino que profundizar en el respeto que siento por esta ilustre institución.

Agradezco especialmente a su Presidente por haberme invitado; y a todos ustedes su asistencia hoy aquí, porque me brindan la oportunidad, gracias a esa vocación divulgativa de la Academia, de explicar el nuevo modelo de controles sanitarios en frontera de productos de origen animal y vegetal que tenemos en Europa y en España.

Con este ejercicio divulgativo que hoy realizo pretendo hacer constar académicamente las razones que justifican la unificación de los servicios de inspección en frontera, que no por esperada, lógica e histórica reivindicación veterinaria, está exenta de complejidad técnica, jurídica y sanitaria y, sobre todo, funcional y, por qué no decirlo, también de complejidad ética.

Mi conferencia se centrará, por tanto, en nuestra competencia técnica, como veterinarios, dentro el campo de los controles en frontera

que, en un contexto de mercado global, son esenciales para la inocuidad alimentaria.

Para su desarrollo quiero partir de dos premisas:

- 1) La primera es que los controles en frontera serán cada vez más necesarios y deberán ganar en eficacia para garantizar la seguridad alimentaria.
- 2) La segunda, es nuestra responsabilidad aplicar las ciencias veterinarias en la protección de la salud humana y sanidad animal, la sanidad vegetal, el bienestar de los animales y el medio ambiente; los controles en frontera son un ámbito idóneo para ello.

2. BREVE HISTORIA DE LOS CONTROLES EN FRONTERA

Se puede afirmar que la historia de los controles de alimentos en la frontera en Europa es la historia de la inocuidad alimentaria y del mercado único europeo.

A lo largo de los siglos, estos controles han evolucionado de simples medidas locales para prevenir epidemias o plagas, a un sistema cómodo y armonizado en toda la Unión Europea (UE).

La historia de los controles de los alimentos en frontera en Europa comenzó en la Edad Media, cuando los gobiernos europeos, especialmente en los puertos comerciales, implementaron para prevenir la entrada de enfermedades y plagas que podían devastar las cosechas o afectar al ganado.

En esa época, los controles se centraban, principalmente, en evitar la propagación de enfermedades animales como la peste bovina o la fiebre aftosa, así como plagas que afectaban a las plantas.

A medida que se expandieron los intercambios comerciales en Europa, comenzaron a desarrollarse regulaciones más formales para el control de los productos alimenticios, aunque las normativas variaban considerablemente entre países. Sin embargo, las fronteras seguían siendo lugares de inspección, a menudo con énfasis en evitar la entrada de alimentos contaminados.

Con la Revolución Industrial en el siglo XIX, y el aumento del comercio internacional, las preocupaciones sobre la inocuidad alimentaria y la calidad de los productos comenzaron a cobrar mayor importancia.

El inicio de un sistema armonizado en Europa para el control de animales importados, tal y como lo entendemos hoy en día, data del siglo XIX, cuando una partida de reses cebúes procedentes de África accedieron a Europa por el puerto de Amberes propagando la peste bovina. En ese momento se inició un sistema de controles en el que se establecieron cuarentenas y una red de alertas que impidiesen la propagación de las enfermedades que llegaban a Europa o trasladadas en el desplazamiento entre países inoculadas en animales vivos.

En España, la primera referencia al control en frontera de animales realizada por veterinarios se remonta a 1869, cuando, tras la Revolución Septembrina, se publicó una Orden en la que el reconocimiento de ganados -atendiendo solo al aspecto económico, no sanitario- en las aduanas fronterizas y marítimas se atribuía a los veterinarios, que debían ser nombrados por la Dirección General de Aduanas (García Gómez, M. 2023).

Fue en 1873 cuando la Real Orden del Ministerio para la Gobernación establecía un reconocimiento sanitario realizado por un veterinario o albéitar a los animales importados y asignaba al mismo la capacidad de imponer un tratamiento riguroso si se manifestara alguna enfermedad en el ganado (García Gómez, M. 2023). Se reconocía así, por primera vez, el carácter sanitario de las inspecciones a la importación.

Hubo que esperar casi 10 años, cuando, en 1881, bajo el reinado de Alfonso XII, el ministro plenipotenciario inglés escribiese una carta al ministro de Fomento español en la que se quejaba del mal estado sanitario de las reses que se importaban en Inglaterra procedentes desde España, y amenazaba, si la situación continuaba, con la prohibición de las importaciones de origen español. Esto hoy en día lo llamaríamos una medida comercial defensiva.

Esa amenaza motivó la redacción de la Real Orden del Ministerio de Fomento que establecía el reconocimiento sanitario para las exportaciones (García Gómez, M. 2023).

3. DATOS COMERCIO EXTERIOR DE PRODUCTOS AGROALIMENTARIOS

Para hacerse una idea de la importancia de los servicios de control en frontera basta con pararse a atender algunos datos reveladores:

- España es el 4º exportador de la Unión Europea y el 7º a nivel mundial de productos agroalimentarios.

- **Uno de cada dos euros producidos en el sector se exporta** y, según los últimos datos de Aduanas, las ventas agroalimentarias al exterior suman 71.700 millones de euros en los últimos doce meses, con un saldo positivo de 17.000 millones de euros.

En España, las exportaciones agroalimentarias y pesqueras alcanzaron en septiembre 5.550 millones de euros, lo que supone un aumento del 8,1% respecto a septiembre de 2023.

Este incremento ha sido mayor que el del conjunto de la economía nacional, en el que se ha producido un aumento de las exportaciones de un 1,9%.

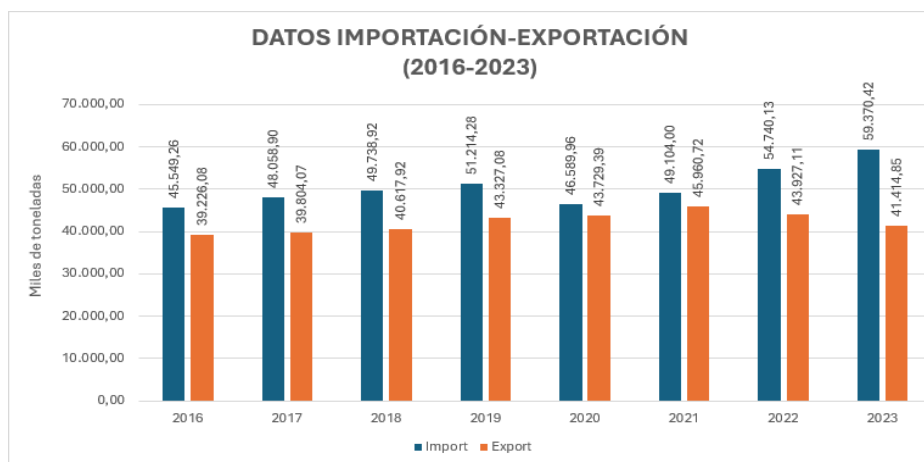
Cabe destacar que el saldo agroalimentario y pesquero mejora en un 54,2% interanual, debido a que las importaciones han aumentado (+0,4%) en mucha menor medida que las exportaciones.

En lo que respecta a los principales subsectores agroalimentarios, a excepción de la carne (-2,4%), todos los demás sectores aumentan sus exportaciones en valor, destacando frutas (+17,5%), hortalizas (+18%) y aceites y grasas (+16,9%).

En cuanto a los principales destinos, muestran un mejor comportamiento las exportaciones a Países Terceros (+12,4%) que las dirigidas a la Unión Europea (+6%), si bien el mercado interior recibe un 66 de las exportaciones agroalimentarias españolas

Llegar a esos niveles de comercialización internacional obedece a varios factores: desde la calidad de nuestras producciones -con más de 300 figuras de calidad-, pasando por un elevado *status* sanitario de nuestra cabaña ganadera, por un alto grado de desarrollo tecnológico de nuestra agricultura y ganadería y, en lo que a vigilancia de la entrada y salida de bienes agroalimentarios, por un sistema de control en frontera eficaz para garantizar que España, por un lado, llegue al mercado de más de 160 países y, por otro, que tenga garantizada la inocuidad alimentaria.

Los niveles de entrada de productos agroalimentarios han experimentado un notable crecimiento en los últimos 7 años del 30%, accediendo por nuestras fronteras casi 60 millones de toneladas de estos productos. La exportación en volumen se mantiene en niveles más o menos constantes en ese período, situándose en torno a los 42 millones de toneladas (ver Cuadro 1).



CUADRO 1. Evolución de la importación y exportación de bienes agroalimentarios en peso (miles de toneladas). Fuente: Comercio Exterior MAPA. Elaboración propia.

La interpretación de esta evolución de entrada y salida de bienes agroalimentarios tiene una doble lectura: por un lado, siendo el balance en peso negativo (es decir, se importan más toneladas que se exportan), el balance económico, como he referido antes, es cada año más elevado, alcanzando ya los 17.000 millones de euros, lo que da idea del valor añadido que genera el comercio internacional.

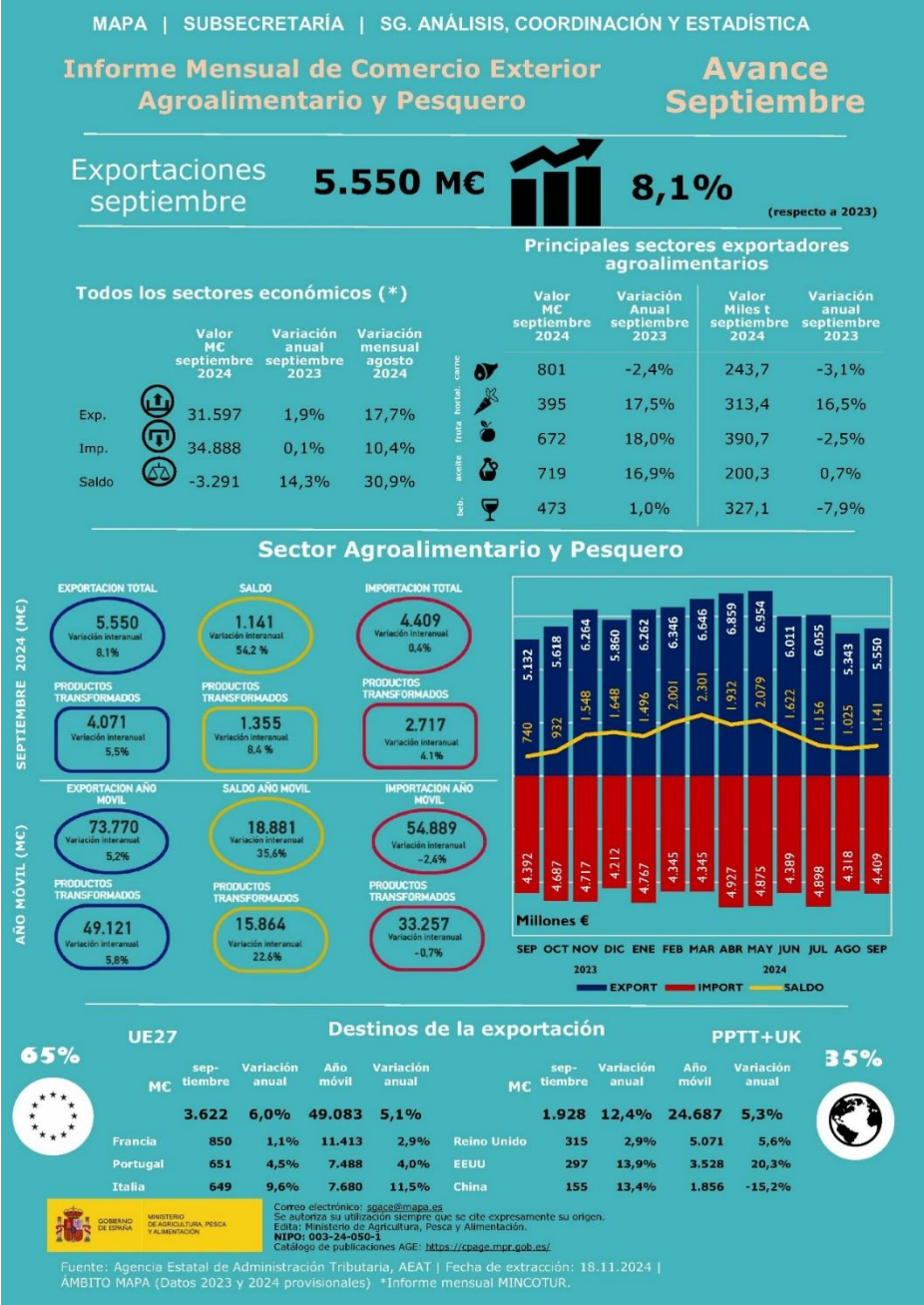
Por otro lado, que la gestión de esas ingentes cantidades de bienes exige un sistema de inspección perfectamente organizado y con las competencias bien definidas.

Todo apunta, viendo esta evolución de la internacionalización del sector, que las exportaciones agroalimentarias de España seguirán creciendo en los próximos años, a pesar de las tensiones en el comercio internacional. Las guerras comerciales parecen inevitables y nuestro deber, como Administración, es buscar cualquier medio de negociación para evitarlas.

Es bien sabido que el sector agroalimentario nunca está en el origen de los conflictos comerciales, pero es un sector que los gobiernos utilizan para marcar las líneas ofensivas porque tiene un impacto directo sobre los ciudadanos y en la opinión pública.

La Unión Europea debe reforzar su autonomía estratégica, pero con una visión abierta y manteniendo las relaciones comerciales, ya que la Unión Europea es uno de los mayores exportadores e importadores mundiales de alimentos. Es necesario, por tanto, garantizar un sistema

comercial multilateral transparente, justo y basado en normas, que tenga en cuenta las exigencias sociales, ambientales y de bienestar animal.



España es firme defensora de las denominadas “cláusulas espejo” para que los alimentos importados cumplan con las mismas exigencias que los productos europeos. Es decir, defendemos **el principio de reciprocidad para que las importaciones cumplan las mismas reglas de producción que en la UE.**

Se puede concluir, por tanto, lo que establecía la primera premisa de la que he partido: los controles en frontera serán cada vez más necesarios y, por consiguiente, debemos dotarlos de una mayor capacidad de gestión y eficacia en la realización de las inspecciones para cumplir con éxito su finalidad. En definitiva, se debe reforzar el protocolo de actuación que siguen.

4. JUSTIFICACIÓN DE UN SISTEMA UNIFICADO DE INSPECCIÓN EN FRONTERA

La reglamentación comunitaria establece que los controles oficiales a los que se sujeta a los animales y las mercancías que se introducen en la Unión procedentes de terceros países son de capital importancia, ya que dichos controles garantizan que se cumpla la legislación comunitaria aplicable y, en particular, las normas establecidas para proteger la inocuidad alimentaria, la sanidad vegetal, el bienestar de los animales y, en lo que respecta a los organismos modificados genéticamente (OMG) y los productos fitosanitarios, también el medio ambiente.

Este tipo de controles oficiales debe tener lugar antes de que los animales o las mercancías se despachen a libre práctica en el mercado interior.

El régimen de controles fronterizos sanitarios es fruto de una larga evolución en la consolidación de la Unión Europea. Desde el comienzo del proceso, ha existido el propósito de establecer mecanismos que actúen en función de los riesgos que presenten las mercancías importadas. La legislación de la Unión Europea ha sido capaz de ir perfeccionando el sistema para responder a las diferentes peculiaridades del comercio internacional, de modo que, para cada posible situación, se desarrolle una intervención administrativa proporcional al riesgo (Martínez-Pereda Calvo, J.A. 2024).

Con el fin de reforzar la eficacia del sistema de control oficial de la Unión Europea, de garantizar una distribución óptima de los recursos públicos de ese control oficial asignados a los controles en las fronteras

y de facilitar la aplicación de la legislación de la Unión relativa a la cadena agroalimentaria, debe establecerse un sistema integrado común de controles oficiales en los puestos de control fronterizos que sustituya a los actuales marcos de control fragmentados, para gestionar todas las partidas que, dado el riesgo que pueden entrañar, han de ser controladas a su entrada en la Unión.

Así mismo, los controles deben ser eficaces y eficientes para evitar cargas innecesarias, deben ser completos y eficaces y han de garantizar que la legislación de la Unión se aplique correctamente.

Dado que los controles oficiales pueden suponer una carga administrativa adicional y una barrera comercial para los operadores, las autoridades competentes debemos organizar y llevar a cabo las actividades de control oficial teniendo en cuenta sus intereses y limitando tales inconvenientes para su actividad comercial.

Para implementar esta reglamentación europea en nuestro ordenamiento jurídico, desde la Administración General se ha optado por unificar los servicios de inspección en frontera.

5. LOS CONTROLES EN FRONTERA EN EL ACUERDO DE “43 MEDIDAS” FIRMADO ENTRE EL MINISTRO DE AGRICULTURA, PESCA Y ALIMENTACIÓN Y LAS ORGANIZACIONES PROFESIONALES AGRARIAS

Esta unificación, esta simplificación de los controles, es una vieja reivindicación, no solo de algunos de los cuerpos de inspección en frontera, sino también del sector, y tuvo su culmen, probablemente, en diciembre de 2023, cuando se iniciaron una serie de protestas que dieron lugar a la llamada **revuelta agrícola europea**, dirigidas contra las políticas medioambientales y económicas de la UE.

La primera de las movilizaciones tuvo lugar en Berlín (Alemania) y a inicios de 2024 agricultores de otros Estados miembros iniciaron las protestas.

La respuesta a las movilizaciones a nivel de la Unión Europea fue doble:

- La presidenta de la Comisión Europea, Ursula von der Leyen, lanzó, el jueves 25 de enero de 2024, el **Diálogo Estratégico sobre el futuro de la agricultura**, un nuevo foro que tiene como objetivo

dar forma a una visión compartida de la agricultura de la Unión Europea. El Diálogo Estratégico reúne a actores clave de toda la cadena agroalimentaria, incluidos agricultores, cooperativas, empresas agroalimentarias y comunidades rurales, así como organizaciones no gubernamentales y representantes de la sociedad civil, instituciones financieras y el mundo académico. El profesor Peter Strohschneider fue nombrado presidente gracias a su dilatada experiencia, en particular como presidente de la "Comisión para el Futuro de la Agricultura" del Gobierno Federal de Alemania.

- El Consejo de Ministros de Agricultura de la Unión Europea, el día 26 de marzo de 2024, aprobó las propuestas de **simplificación y flexibilización de la Política Agraria Común (PAC)**, así como otras medidas presentadas por la Comisión Europea, que recibieron el apoyo del Consejo y fueron ratificadas en el Parlamento europeo.

A nivel nacional, para dar respuesta a las principales preocupaciones expresadas por los agricultores y ganaderos en las movilizaciones celebradas durante los meses de febrero y marzo de 2024 en España, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación presentó, el 1 de abril de este año, **43 propuestas de medidas**, una iniciativa que trasladó después del Consejo de Ministros de Agricultura de la UE del 26 de marzo.

La medida 18, de las 43 que recogía el Acuerdo que se firmó con dos organizaciones agrarias en abril de este año, contemplaba el **refuerzo de los controles en frontera a las importaciones de terceros países**.

***18. Refuerzo de los controles en frontera a las importaciones de terceros países. Instrumento: real decreto de estructura básica.** El Gobierno reforzará la coordinación de los servicios de inspección en frontera, con el objeto de mejorar la eficacia y la seguridad de los controles, así como la protección en frontera frente a importaciones que no cumplan la normativa comunitaria, aprovechando así mejor las posibilidades que ofrece dicha normativa.*

Lo que, en definitiva, se buscaba es reforzar la coordinación de los servicios de inspección en frontera, con el objeto de mejorar la eficacia y la seguridad de los controles, así como la protección en frontera

frente a importaciones que no cumplan la normativa comunitaria, aprovechando así mejor las posibilidades que ofrece dicha normativa.

6. ORDEN PJC/756/2024

La principal actuación que se ha llevado a cabo en el desarrollo de esta medida es la publicación de la Orden PJC/756/2024, de 22 de julio, por la que se delimitan las actuaciones a realizar en los servicios de control oficial en frontera dependientes funcionalmente del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y del Ministerio de Sanidad y la realización de proyecto piloto de control de vegetales frescos en Algeciras cuyo modelo se replicará en el resto de los Puestos de Control Fronterizo (PCF).

Esta Orden Ministerial fue rubricada por 4 ministros:

- Luis Planas Puchades, Ministro de Agricultura, Pesca y Alimentación,
- Angel Víctor Torres Pérez, Ministro de Política Territorial y Memoria Democrática,
- Mónica García Gómez, Ministra de Sanidad,
- Jose Luis Escrivá Belmonte, que fue el responsable de la autorización previa, como Ministro para la Transformación Digital y de la Función Pública.

Y el Ministro de la Presidencia, Justicia y Relaciones con las Cortes, Félix Bolaños García.

La norma dicta que para la aplicación en el ámbito nacional de las disposiciones de seguridad alimentaria es preciso garantizar la plena coordinación y cooperación entre Administraciones, por lo que la norma debe inscribirse en un marco jurídico descentralizado y, por tanto, las actuaciones que en la norma se prevean deberán de abordarse y desarrollarse siempre sobre la base del respeto mutuo y la coordinación entre administraciones (Gil Adrados, P).

Antes de explicar en qué consiste esta Orden, conviene recordar dos cuestiones que no por sabidas dejan de ser esenciales para entender el camino que se ha iniciado en la unificación de los sistemas de inspección en frontera.

Primero, ¿Qué es una aduana?

La **unión aduanera** de la Unión Europea se creó en 1968 para facilitar el comercio a las empresas de la Unión Europea, para armonizar los derechos de aduana sobre las mercancías procedentes de fuera de la propia Unión Europea y ayuda a proteger a los ciudadanos, los animales y el medio ambiente de Europa.

En la práctica, la unión aduanera implica que las autoridades aduaneras de los países de la Unión trabajan de manera coordinada como si fueran una sola. Aplican los mismos controles, los mismos procedimientos y las mismas tarifas a las mercancías importadas en su territorio procedentes del resto del mundo y no aplican tarifas internas.

Además, esto significa que no hay que abonar derechos de aduana cuando los bienes se transportan de un país del mercado interior a otro. Este aspecto no es menor, ya que los derechos de aduana de las mercancías importadas en la Unión Europea representan en torno al 14% del presupuesto total de la Unión y forman parte de sus "recursos propios tradicionales".

Por otro lado, ¿Qué es un control en frontera?

Los controles aduaneros en las fronteras exteriores de la Unión Europea protegen a los consumidores frente a mercancías y productos que podrían ser peligrosos o perjudiciales para su salud; protegen a los animales y el medio ambiente mediante la lucha contra el comercio ilícito de especies amenazadas y previniendo las enfermedades animales y vegetales.

Desde el 1 de enero de 2021, gracias al denominado “paquete de higiene” la importación de productos agroalimentarios (animales, plantas, productos de origen animal, piensos...) está sometida a los mismos requisitos y controles de calidad, sanitarios y fitosanitarios sin importar su aduana de entrada. Entre estos requisitos se incluyen:

- La obligación de que la importación se realice a través de un aeropuerto o puerto que cuente con un Puesto de Control Fronterizo autorizado para la categoría del producto a importar. Los controles fitosanitarios a la importación se realizarán en los puestos de control fronterizo de la primera llegada a la UE o en otros puntos de control autorizados. Los controles fitosanitarios a la exportación se realiza-

rán únicamente en los lugares autorizados por el Estado Miembro.(ver tabla 1).

Puestos de Control en frontera (PCF) y lugares designados	Número de instalaciones
PCF (portuarios y aeroportuarios)	45
Centros de inspección asociados a los PCF	22
Almacenes de inmovilización	60
Instalaciones de transporte ulterior	7

TABLA 1. PCF y lugares destinados por el Estado para el control en frontera. Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

- La necesidad de que la partida vaya acompañada, al menos, por un Certificado Oficial Fitosanitario o Veterinario.
- El pago de tasas por controles fitosanitarios o veterinarios.

A su llegada al puesto de control fronterizo, todas las partidas son sometidas a controles, que pueden incluir un control documental, de identidad y físico.

La aplicación, a partir del 14 de diciembre de 2019, del Reglamento (UE) 2017/625 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de marzo de 2017, relativo a los controles y otras actividades oficiales realizados para garantizar la aplicación de la legislación sobre alimentos y piensos, y de las normas sobre salud y bienestar de los animales, sanidad vegetal y productos fitosanitarios, supuso importantes cambios en los controles oficiales que se deben realizar.

Este nuevo reglamento sustituyó al Reglamento (CE) nº882/2004 y se trata de un Reglamento horizontal, que abarca diferentes ámbitos (sanidad animal, sanidad vegetal, fitosanitarios, producción ecológica, alimentos, piensos, etc.), y armoniza los controles oficiales que se deben realizar en todos estos ámbitos para que sean transparentes y coherentes.

A modo de recordatorio, y de acuerdo con las normas comunitarias y de la Organización Mundial del Comercio, podemos **clasificar los controles**, en:

1. **Aduaneros:** Vinculados al valor de la mercancía y su precio dentro de la Unión Europea.

2. **De calidad:** Vinculado al etiquetado, clasificación del producto (Acuerdo OTC). Indicaciones de calidad, origen y calibración.

3. **Sanitarios:**

- a. Sanidad vegetal,
- b. Sanidad animal,
- c. Inocuidad alimentaria.

En estos últimos, los sanitarios, se hacen tres controles:

- **Un Control documental:** En el que se lleva a cabo examen de los certificados oficiales, las atestaciones oficiales y otros documentos, incluidos los documentos de carácter mercantil que han de acompañar la partida.
- **Un Control de identidad,** consistente en la inspección visual para comprobar que el contenido y el etiquetado de una partida, incluidas las marcas o marchamos en los animales, los precintos y los medios de transporte, se corresponden con la información facilitada en los certificados oficiales, las atestaciones oficiales y otros documentos que la acompañen;
- Y un **Control físico** que, en su caso, puede incluir una toma de muestras.

La Unión Europea tiene uno de los estándares de seguridad alimentaria más altos del mundo, en gran parte gracias al sólido conjunto de legislación vigente, que garantiza que los alimentos sean seguros para los consumidores.

Una herramienta clave para garantizar el flujo de información y permitir una reacción rápida cuando se detectan riesgos para la cadena alimentaria es el RASFF, el **Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos**.

Creado en 2002, a raíz de la normativa en materia de inocuidad alimentaria, la RASFF permite compartir información de manera eficiente entre sus miembros (autoridades nacionales de seguridad alimentaria de los Estados miembros de la UE, Comisión, EFSA, ESA, Noruega, Liechtenstein, Islandia y Suiza) y proporciona un servicio las 24

horas para garantizar que las notificaciones se envían, reciben y responden de manera colectiva y eficiente.

Gracias al RASFF, se han evitado muchos riesgos para la seguridad alimentaria antes de que pudieran ser perjudiciales para los consumidores europeos.

En este marco normativo comunitario, España ha decidido dar un paso adelante y reestructurar y definir el sistema de controles en frontera.

De ahí que la Orden publicada el pasado mes de julio tenga por objeto delimitar las actuaciones a realizar en los servicios de control oficial en frontera sobre los animales y mercancías, cuando se introduzcan en la Unión o cuando se importen en el territorio nacional, a realizar por los servicios de control en frontera dependientes funcionalmente del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y del Ministerio de Sanidad, con el objetivo de hacer cumplir la normativa correspondiente de manera eficaz y sin crear duplicidades y cargas innecesarias a los operadores.

La orden concreta las actuaciones a realizar por los servicios de control oficial en frontera.

En materia de alimentos y piensos, la Ley 17/2011, de 5 de julio, en su artículo 10 dispone que la importación de alimentos o piensos a territorio español desde países terceros, cualquiera que sea su posterior destino, procedente de terceros países, se realizará únicamente a través de las instalaciones fronterizas de control sanitario de mercancías autorizadas al efecto por la Administración General del Estado y que **las Administraciones competentes adoptaran las medidas necesarias de coordinación de sus respectivas actuaciones para garantizar el adecuado control de la importación de alimentos o piensos a territorio español desde países terceros, lo que en esta orden se realiza en el protocolo reforzado de actuación y se articula en la Comisión Interministerial.**

En materia de bienes, la Ley 33/2011, de 4 de octubre, en su artículo 36 establece que, en el ejercicio de la competencia estatal de sanidad exterior, **corresponde al Ministerio de Sanidad garantizar la prestación y calidad de los controles sanitarios de bienes a su importación o exportación en las instalaciones de las fronteras espa-**

ñolas y en los medios de transporte internacionales, así como de los transportados por los viajeros en el tránsito internacional, concretando en su artículo 37 que el control y vigilancia de las condiciones higiénico-sanitarias en el tráfico internacional de personas, cadáveres y restos humanos, animales y bienes, incluyendo tanto los productos alimenticios y alimentarios como otros bienes susceptibles de poner en riesgo la salud de la población tales como los medios de transporte internacionales, sin perjuicio de las competencias de los Ministerios de Economía y Hacienda, de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino, así como de las competencias de las comunidades autónomas y las ciudades de Ceuta y Melilla en materia de verificación de las condiciones de los alimentos en los establecimientos exportadores.

Por su parte, **en materia de protección de la sanidad animal**, la Ley 8/2003, de 24 de abril, en su artículo 12, señala al efecto que la importación de animales, productos de origen animal y productos zoonos, cualquiera que sea su posterior destino, o la entrada de otros elementos que puedan representar un riesgo sanitario grave y su inspección, se realizará únicamente a través de los puestos de inspección y otros centros autorizados al efecto por la Administración General del Estado y en su punto cuarto indica que los productos anteriormente mencionados sujetos a inspección veterinaria en frontera, serán los establecidos en la correspondiente normativa de aplicación en cada caso.

A su vez, el Real Decreto 1418/1986, de 13 de junio, sobre funciones del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de sanidad exterior, establece el marco de actuación en el que se desarrolla el control sanitario del tráfico internacional de mercancías. En dicho real decreto, se dispone que el control y vigilancia higiénico-sanitaria en el tráfico internacional de animales y sus productos, se realizará sin perjuicio de las competencias del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y otro tanto ocurre en productos alimenticios y alimentarios, medicamentos y demás productos sanitarios, así como otras mercancías susceptibles de poner en riesgo la salud pública y seguridad física de las personas.

En lo que respecta al **tráfico internacional de productos alimenticios y alimentarios** destinados al consumo humano, el artículo 9 del Real Decreto 1418/1986, de 13 de junio, sólo se aplica a productos terminados y dispuestos para la venta al público en lo que afecta a la salud y seguridad física de las personas, siendo necesario por consi-

guiente para garantizar el cumplimiento de todos los requisitos previstos en el artículo 1.2 del Reglamento (UE) 2017/625 de 15 de marzo de 2017, y no sólo de los mencionados en el real decreto, una orden como la presente que abarque tanto estos productos terminados como aquellos que pudieran ser objeto de una posterior transformación o sean materias primas, así como de aquellos requisitos que afecten a la sanidad animal o bienestar animal y no solamente a la salud y seguridad física de las personas.

La Orden PJC/756/2024, de 22 de julio, deroga las anteriores órdenes ministeriales que fijaban anteriormente las modalidades de control:

- La Orden de 20 de enero de 1994 por la que se fijan modalidades de control sanitario a productos de comercio exterior destinados a uso y consumo humano y los recintos aduaneros habilitados para su realización.
- La Orden de 8 de noviembre de 1994 por la que se determinan los veterinarios oficiales competentes para realizar los controles de animales y productos de origen animal previstos en los Reales Decretos 1430/1992, de 27 de noviembre y 2022/1993, de 19 de noviembre.
- La Orden APA/289/2021, de 22 de marzo, por la que se establecen las partidas sometidas a control veterinario en frontera a realizar por los servicios de sanidad animal.

En concreto, cumple con los **principios de necesidad y eficacia**, pues se trata del instrumento más adecuado para garantizar el efectivo control en frontera de las importaciones y exportaciones, evitando duplicidades. También se adecua al principio de proporcionalidad, la norma contiene la regulación imprescindible para alcanzar el objetivo propuesto.

Hasta ahora se disponía de tres equipos de inspectores que trabajaban de manera independiente, con sus propios procedimientos y herramientas informáticas, dirigidos por dos ministerios diferentes; el sistema obligaba, tanto a los inspectores como a los operadores, a utilizar diferentes procedimientos, según el producto a inspeccionar, y con múltiples sistemas informáticos, incluso para algunos productos como los vegetales frescos, produciéndose una

doble inspección, realizada en paralelo por inspectores veterinarios y fitosanitarios.

A partir de ahora, se trabaja con un solo equipo inspector, que actúa de manera coordinada, evitando duplicidades y utilizando al máximo el conocimiento y la experiencia de todos y de cada uno de sus componentes.

La eficacia del control en frontera está supeditada a la formación y capacidad del personal que integra el equipo inspector. En materia de **Recursos Humanos**, sin contar directores, jefes de dependencia y jefes de PCF, que pueden tener capacidad certificadora, a fecha de la Relación de Puestos de Trabajo de julio 2024, el personal que lleva a cabo esta función está integrado por 319 veterinarios, 132 ingenieros agrónomos y 99 técnicos de inspección.

Así mismo, se simplifican las **herramientas informáticas**, utilizando las más modernas y flexibles para reducir la carga de trabajo, tanto para los inspectores como para los operadores. De manera general, será CEXVEG para los productos de origen vegetal y TRACES para el resto.

También se ha empezado a uniformar procedimientos para reforzar el criterio de modelo único integrado y coordinado, autorizaciones de instalaciones, procedimientos sancionadores y procedimiento de rechazos. Sin olvidar las diferencias y especificidades de los productos, la idea es tener una única filosofía de trabajo.

La tarea que más dedicación está exigiendo por parte de los servicios centrales es el establecimiento y redacción de las **instrucciones unificadas de trabajo** para inspectores veterinarios e ingenieros agrónomos en los puntos de control fronterizo de cara a la importación; también en exportación. Se han aprobado, hasta el momento, un número importante de textos y hay muchos más pendientes de desarrollo.

Este nuevo sistema unificado no va a flexibilizar los controles o a reducir el número de partidas objeto de inspección, más bien al contrario. El objetivo es aprovechar al máximo las sinergias que nos da el nuevo modelo en términos de personal y procedimientos para reforzar los controles y hacerlos más eficaces.

Por primera vez en años, la competencia en materia de “controles sanitarios de mercancías” es única, permitiendo una visión global en

cuanto a comercio exterior del Estado español, todo ello para la protección en frontera del conjunto de la sociedad y para el posicionamiento internacional del sector agroalimentario.

En definitiva, la visión de los controles sanitarios de mercancías pasa a ser única y global por parte del Estado español. Es decir, la protección sanitaria de las fronteras podrá ser controlada de manera única y dirigida, al tiempo que el posicionamiento internacional de nuestras exportaciones se verá reforzado.

La supervisión funcional del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación hace que, desde el 1 de octubre de 2024, asuma la programación, la decisión técnica y la comunicación con operadores e inspectores.

Esta supervisión, se realiza sobre los servicios de inspección de las áreas funcionales de agricultura y pesca de las delegaciones y subdelegaciones del gobierno del Ministerio de Política Territorial y Memoria Democrática. Sin contar directores de área, jefes de dependencia y jefes de PIF que pueden tener capacidad certificadora hablaríamos de un personal (Relación de Puestos de Trabajo) que asciende a:

- 319 veterinarios
- 132 agrónomos
- 99 técnicos de inspección

Por primera vez en muchos años no serán necesarios refuerzos masivos en los PCF, porque la unificación provoca mayor eficiencia en los controles.

Finalmente, la gestión de las alertas, de todo tipo, no cambia. En frontera, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación incrementa su responsabilidad, al asumir las mercancías para consumo humano (ya era responsable de las mercancías para no consumo humano, así como animales y plantas) y, por último, en el mercado nacional todo sigue igual: las comunidades autónomas son las competentes, y su coordinación recae en AESAN- si existe un riesgo de seguridad alimentaria o de salud pública-, en la Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad- si se trata de un riesgo de sanidad animal- y en la Subdirección General de Sanidad e Higiene Vegetal y Forestal - si es un riesgo de sanidad vegetal.

En aras de facilitar esta transición, el cambio se está implantando de manera progresiva, aplicándolo en una primera etapa en el puesto de control fronterizo de Algeciras, únicamente en las frutas y hortalizas frescas destinadas a consumo humano. Esta primera fase comenzó el 1 de octubre de 2024. Las cifras de control físico en Algeciras en vegetales frescos han aumentado con la aplicación del proyecto piloto.

La segunda fase se implementará pasado mañana, el 27 de noviembre, en los puestos de control fronterizo de la provincia de Barcelona (tanto el puerto como el aeropuerto de Barcelona) y se amplía a nuevos productos, concretamente el café, té, yerba mate y especias.

La integración del resto de productos y de puestos de control en frontera se realizará progresivamente.

7. CONCLUSIONES

Quiero terminar esta ponencia con 10 conclusiones de lo que significa la unificación de los controles oficiales, y sirvan también a modo de recapitulación de lo explicado:

- 1) Este sistema unificado delimita las actuaciones a realizar en los servicios de control oficial en frontera dependientes funcionalmente del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
- 2) **Implanta las actuaciones a realizar en los servicios de control oficial en frontera sobre las plantas, los animales y las mercancías cuando se introduzcan en la Unión.**
- 3) Se establece un **sistema integrado común de controles oficiales** en los puestos de control fronterizos que sustituye a los actuales marcos de control fragmentarios, para gestionar todas las partidas que, dado el riesgo que pueden entrañar, han de ser controladas a su entrada en la Unión.
- 4) Los controles en frontera a realizar sobre los animales y mercancías, cuando se introduzcan en la Unión o cuando se importen en el territorio nacional, serán realizados por los servicios de control en frontera, dependientes funcionalmente del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
- 5) Se ha establecido un protocolo reforzado de coordinación y una Comisión Interministerial de seguimiento de controles oficiales en

frontera, para asegurar la coordinación entre las diferentes estructuras administrativas implicadas.

- 6) Los controles oficiales van a ser completos y eficaces y garantizarán que la legislación de la Unión Europea se aplica correctamente.
- 7) Con la delimitación de las actuaciones, se simplifica el proceso administrativo, evitando duplicidades en el control y cargas innecesarias al operador.
- 8) Se logra una mayor eficacia y eficiencia de los controles, sin menoscabo de la protección de la inocuidad alimentaria, sanidad animal y sanidad vegetal.
- 9) No supondrá una flexibilización de los controles, sino que se van a aprovechar al máximo las sinergias que nos da el nuevo modelo en términos de personal y procedimientos para reforzar los controles y hacerlos más eficaces.
- 10) Este nuevo sistema se sitúa bajo el enfoque de ‘Una sola Salud’, que pretende ser un marco estable de colaboración intersectorial para una comunicación eficiente y efectiva en la comunicación de indicios racionales de riesgo en cualquiera de los ámbitos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] García Gómez, M.; Los primeros pasos en la inspección fronteriza de los animales vivos; [XXVIII Congreso Nacional, XIX Congreso Iberoamericano de Historia de la Veterinaria](#): 6-7-8 Octubre - 2023 - OURENSE / coord. por [Alberto Manuel Portela Vázquez](#), [Antonio A. Oropesa de Cáceres](#), 2023, págs. 75-80.
- [2] Gil Adrados, P.; El Control del Sistema Agroalimentario de la Unión Europea”; Publicación del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medioambiente: Medidas adoptadas por la comunidad para recuperar la confianza de los consumidores, 2011.
- [3] Martínez-Pereda Calvo, J.A.; [El control de los alimentos en las fronteras de la unión europea: un sistema basado en el riesgo](#); Derecho y Salud, vol. 34 (2024-1), pp. 22-39, ISSN 1133-7400.
- [4] Orden PJC/756/2024, de 22 de julio, por la que se delimitan las actuaciones a realizar en los servicios de control oficial en fronte-

ra dependientes funcionalmente del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y del Ministerio de Sanidad.

- [5] Reglamento (UE) nº 952/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de octubre de 2013, por el que se establece el código aduanero de la Unión.
- [6] REGLAMENTO (UE) 2017/625 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 15 de marzo de 2017 relativo a los controles y otras actividades oficiales realizados para garantizar la aplicación de la legislación sobre alimentos y piensos, y de las normas sobre salud y bienestar de los animales, sanidad vegetal y productos fitosanitarios, y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n.º 999/2001, (CE) n.º 396/2005, (CE) n.º 1069/2009, (CE) n.º 1107/2009, (UE) n.º 1151/2012, (UE) n.º 652/2014, (UE) 2016/429 y (UE) 2016/2031 del Parlamento Europeo y del Consejo, los Reglamentos (CE) n.º 1/2005 y (CE) n.º 1099/2009 del Consejo, y las Directivas 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE y 2008/120/CE del Consejo, y por el que se derogan los Reglamentos (CE) n.º 854/2004 y (CE) n.º 882/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE y 97/78/CE del Consejo y la Decisión 92/438/CEE del Consejo (Reglamento sobre controles oficiales).

GANADERÍA EXTENSIVA Y BIODIVERSIDAD. ECOSISTEMAS AGRARIOS Y NATURALES

ILMA. SRA. DRA. D.^a PILAR GIL ADRADOS

Académica Correspondiente de la RACVE

Coordinadora Autoridad de Gestión del Plan Estratégico de la Política Agraria Común (PEPAC), Consejería de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, Junta de Comunidades de Castilla La Mancha

2 de diciembre de 2024

RESUMEN

La conservación y la recuperación de la biodiversidad es una preocupación mundial constante. Mientras en general se acepta y entiende que la diversidad es esencial para el correcto funcionamiento de los ecosistemas naturales, no se conoce bien la relevancia de la diversidad en los ecosistemas agrarios y acerca de su conexión con los naturales, por lo que se duda sobre la importancia de atender a su conservación y, en particular, de las razas ganaderas autóctonas. Estas razas están asociadas a la ganadería extensiva expresión de prácticas ganaderas tradicionales, que han modelado el paisaje y han creado ecosistemas, a base de acoplarse a la disponibilidad de los recursos alimenticios del entorno. La Ley Europea de Restauración de la Naturaleza contempla una serie de indicadores indirectos para valorar el estado de los ecosis-

temas agrarios. Entre ellos, la proporción de superficie agraria con elementos paisajísticos de gran diversidad, Superficie Agraria de Alto Valor Natural (SAVN), donde la ganadería extensiva y las razas autóctonas son decisivas para su mantenimiento.

Palabras clave: Biodiversidad, ecosistemas, variabilidad genética, ganadería extensiva, razas autóctonas, Ley de Restauración de la Naturaleza, Superficie de Alto Valor Natural (SAVN).

SUMMARY

The conservation and recovery of biodiversity is a constant global concern. While it is generally accepted and understood that diversity is essential for the correct functioning of natural ecosystems, the relevance of diversity in agricultural ecosystems and their connection with natural ecosystems is not well known, which is why there is doubt about the importance of attending to their conservation, in particular, native livestock breeds. These breeds are associated with extensive livestock farming, an expression of traditional livestock practices, which have shaped the landscape and created ecosystems, based on adaptation to the availability of food resources in the environment. The European Law on Nature Restoration includes a series of indirect indicators to assess the state of agricultural ecosystems. These include the proportion of agricultural land with highly diverse landscape elements, High Natural Value Agricultural Area (HNVF), where extensive livestock farming is decisive for its maintenance.

Keywords: Biodiversity, ecosystems, genetic variability, extensive livestock farming, native breeds, Nature Restoration Regulation, High Nature Value Farmland (HNVF).

INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, Excelentísimos e Ilustrísimos señores Académicos, señoras y señores, queridos amigos,

Permítanme que mis primeras palabras sean para agradecer la invitación a pronunciar esta conferencia y manifestar lo honrada y feliz que me siento por ello.

Me decidí a poner por título a esta conferencia: *Ganadería extensiva y biodiversidad. Ecosistemas agrarios y naturales*, porque me

pareció una buena manera de enfocar y reunir, para su reflexión y debate, estos cuatro conceptos, en tanto que su relación ha recobrado más actualidad e importancia, aun si cabe, y sobre los que, indudablemente, la profesión veterinaria tiene mucho que aportar.

En mayo de 2019, se editaban los resultados de una encuesta de la Comisión Europea (Special Eurobarometer 481) diseñada para conocer qué idea tenían los ciudadanos europeos sobre la biodiversidad, coincidiendo con la elaboración de la Estrategia de la UE sobre la biodiversidad del Pacto Verde Europeo, que se publicaría, más tarde, en 2020 y que finalizaría su proceso legislativo con la conocida como Ley Europea de Restauración de la Naturaleza¹.

La gran mayoría de los encuestados, el 90 %, considera que es necesario proteger la naturaleza, aunque el 89% (94% en España) no sabe lo que es la Red Natura 2000. Si bien los europeos consideran que la principal amenaza es la contaminación del aire, el suelo y el agua (99 %) - seguida de los desastres ocasionados por el ser humano (98 %); el cambio climático (96 %); la actividad agropecuaria y silvícola intensiva y la sobrepesca (92 %); los cambios de uso de las zonas naturales (92 %); la fragmentación del paisaje por el transporte; las infraestructuras energéticas (90 %) y la presencia de especies exóticas invasoras (81 %)-, el 59 % de las personas encuestadas nunca ha oído (30 %) o no sabe qué significa (29 %) el término biodiversidad.

El poco conocimiento que reconocen los españoles sobre el término biodiversidad, a pesar de ser España uno de los países europeos que guarda mayor diversidad de formas de vida, coincide con la media europea, pero como interesante particularidad, el 77% de los españoles -del 41% que sabe lo que es la biodiversidad- cree que es indispensable para la provisión de alimentos, frente a un número sensiblemente inferior de europeos, el 61 % (Comisión Europea, 2019). De modo que, cabe la posibilidad de que los españoles sean más conscientes de la necesidad de tener presente a la agricultura y a la ganadería, proveedoras de alimentos, en los planes de restauración de la naturaleza, puesto que los ecosistemas agrarios están tan imbricados con los ecosistemas naturales que no hay frontera real que los mantenga separados. Los ecosistemas agrarios son sistemas antropogénicos donde la actividad humana ha ido

¹ Reglamento (UE) 2024/1991 del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de junio de 2024 relativo a la restauración de la naturaleza y por el que se modifica el Reglamento (UE) 2022/869.

transformando el paisaje natural desde la antigüedad, ajustando las prácticas agrarias a los cambios que se generaban en los ecosistemas naturales y dando paso a los distintos sistemas agropastorales, a las dehesas o las estepas cerealistas.

1. ¿QUÉ ES LA BIODIVERSIDAD?

Puede que a la biodiversidad sea mejor entenderla como algo inherente y consustancial a los ecosistemas, sin lo que no pueden funcionar ni pervivir, más que como un producto que se puede aumentar y acumular en la naturaleza. De esta diversidad biológica depende la interacción entre las especies y el intercambio de energía y recursos que equilibran cada sistema, así como la posibilidad de que este pueda adaptarse a los cambios para no desaparecer. De hecho, aceptar la variación como concepto epistémico ya fue objeto de un vehemente debate a principios del siglo XIX entre darwinistas y mendelistas, entre evolucionistas que defendían el mecanismo natural de la evolución ligado a la variabilidad de las poblaciones y entre esencialistas que defendían categorías cerradas y discontinuidades en la naturaleza.

El enfoque sistémico, basado en la Teoría General de Sistemas de Ludwing von Bertalanffy, se emplea para conceptualizar los conocimientos disponibles y así, mediante el análisis sistémico, estudiar la estructura, composición y funcionamiento de un ecosistema. Esto, claro está, implica simplificar la realidad para comprenderla mejor, subdividiéndola en sistemas funcionales - ecosistemas agrarios y ecosistemas naturales- donde estudiar la interacción de sus componentes y los flujos de materia, energía e información con el exterior, aunque no exista tal división. De esta manera, se puede profundizar en el conocimiento sobre cómo la estructura del sistema transforma las entradas de flujos en salidas, manteniendo el sistema, y cómo, a su vez, los cambios en las entradas llegan a modificar la estructura del sistema y, por tanto, sus salidas, bien transformándose para adaptarse al cambio o bien desapareciendo.

Podríamos destacar elementos principales que determinan la diversidad biológica. En primer lugar, lógicamente, el medio físico que condiciona el paisaje, al que se superpone el clima que, a su vez, está influenciado por las características geográficas. El clima va modelando el relieve y forma el suelo, por lo que los dos, medio físico y clima, deciden el tipo de vegetación que es el último componente del medio natural. Los elementos naturales del territorio son los que han favorecido un

tipo u otro de actividad humana, que es la que ha configurado la mayor parte del paisaje del territorio. Viéndolo de esta manera, dada la diversidad geográfica y climática de nuestro país es sencillo comprender la gran variedad biológica de los distintos hábitats y la variabilidad de las especies que caracterizan España. Durante las glaciaciones que afectaron al continente europeo, el territorio que ahora es España fue un refugio para animales y plantas, puesto que las condiciones climáticas eran más suaves, lo que favoreció la supervivencia de muchas especies. Además, la península está rodeada de distintos mares y océanos, cuenta con islas y una de las mayores superficies de montaña y está modelada por cuatro tipos de clima: atlántico, mediterráneo, subtropical y de montaña.

España ha sido profundamente transformada, durante el paso de la larga historia de su población, y, como consecuencia de ello, gran parte de su actual diversidad biológica depende de los sistemas tradicionales del uso de la tierra, los ecosistemas agrarios, sistemas antropogénicos. En nuestro país, se encuentran 13 de los 31 tipos de hábitat de interés comunitario² enumerados en el Grupo 6 (Formaciones de pastizales naturales y seminaturales), así como muchos otros incluidos en los Grupos 1 (Hábitats costeros y halófitos), 2 (Dunas costeras y dunas interiores), 3 (Hábitats de agua dulce), 4 (Brezales y matorrales templados), 5 (Matorral esclerófilo) y 6 (Bosques), en los que mediante el pastoreo y el ramoneo se mantiene la ganadería extensiva y, por tanto, la conservación de la estos hábitats protegidos depende de la gestión de esa práctica ganadera (San Miguel *et al.*, 2017).

Por la influencia del hombre en la configuración de los paisajes es por lo que para la biodiversidad tiene particular importancia las plantas y animales que los humanos han escogido entre los silvestres y seleccionado progresivamente hasta su domesticación. Así se han creado las razas y variedades adaptadas a paisajes específicos que son la expresión de la experiencia y la práctica sobre su manejo de generaciones y generaciones para procurarse, principalmente, alimento que conocemos como razas autóctonas. En nuestros días, son una insustituible y valiosa reserva de variabilidad genética de interés no solo productivo, sino como recurso para afrontar problemas derivados del cambio climático, de conservación de especies o de recuperación de poblaciones amenazadas.

² Directiva 92/43/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1992, relativa a la conservación de los hábitats naturales y de la fauna y flora silvestres.

2. CONEXIÓN E INTEGRACIÓN DE ECOSISTEMAS AGRARIOS Y NATURALES

Mientras en general los ciudadanos aceptan y entienden que la diversidad es esencial para el correcto funcionamiento de los ecosistemas naturales, no conocen bien la relevancia de diversidad en los ecosistemas agrarios y de su conexión con los naturales, por lo que dudan sobre la importancia de atender su conservación.

Demostración de esa estrecha relación y dependencia de los sistemas agrarios y naturales son algunas evidencias, empíricas y científicas, de alteraciones de los ecosistemas debidos a los cambios de usos del suelo que referiré.

Respecto a las zoonosis, se conoce desde hace tiempo que los cambios antropogénicos del uso del suelo influyen en la forma en la que se transmiten los patógenos entre animales de la misma o de diferentes especies. Estos cambios condicionan la abundancia y la distribución de la fauna silvestre, por lo que también modelan la dinámica de exposición y susceptibilidad a la infección por patógenos. Al crearse nuevas oportunidades de contacto se facilita el salto de patógenos entre especies y la infección de los humanos. Una cascada de infectar-excretar-dispersar-propagar conocido como “contagio inducido en los usos del suelo”, mientras que se entiende por “inmunidad del paisaje” a las condiciones ecológicas que mantienen y refuerzan la función inmunológica de las especies silvestres en un ecosistema y previenen la aparición de patógenos con altas prevalencias (Plowright *et al.*, 2021).

Hay numerosos estudios sobre la ecología de enfermedades compartidas entre aves silvestres, animales domésticos y humanos, como la influenza aviar, o sobre la emergencia de resistencias frente a los antimicrobiales en enterobacterias (*Escherichia. coli* y *Salmonella* spp.) relacionadas con aves silvestres, como la cigüeña blanca (*Ciconia ciconia*). Desde hace algunas décadas, más del 80% de los adultos de esta especie de las poblaciones de España y Centroeuropa invernán en España, olvidando su instinto natural que las guiaba hasta el Sahel africano, debido fundamentalmente a la proliferación de vertederos, así como a la extensión de los arrozales. La cigüeña blanca se ha acostumbrado a esta previsible fuente de alimentación ilimitada y ya no corren el riesgo de volar miles de kilómetros para buscar cómo sobrevivir al invierno. Los animales jóvenes, en cuatro o cinco años, aprenden a no

arriesgarse, migrando. La consecuencia inmediata es el cambio alimentario de la especie, de cazar en prados, charcas y pastizales, ha pasado a una ingesta de alimentos inadecuados y, además, su sobrepoblación favorece la alta prevalencia de patógenos y el riesgo de transmisión a animales domésticos y a humanos (SEO Birdlife, 2019).

El abandono de la práctica de la trashumancia y del pastoreo, que entre muchas de sus aportaciones a la biodiversidad está la dispersión de las semillas por los ganados trashumantes, tanto por endozoocoria como por ectozoocoria, tiene su efecto en la fauna y en la flora silvestre. La dehesa es un hábitat caracterizado por formaciones herbosas naturales y seminaturales en bosques esclerófilos de pastoreo. Son pastizales arbolados, con dominio de los *Quercus*, de irrefutable origen ganadero, puesto que, a lo largo de los siglos, con el pastoreo se ha ido abriendo el bosque y se ha ido dirigiendo la evolución botánica del pastizal de las dehesas. Así surgieron los majadales, zonas localizadas en las dehesas que reúnen las condiciones y las características físicas y biológicas necesarias para que interesantes especies herbáceas, como la *Poa bulbosa* y el *Trifolium subterraneum*, puedan perpetuar su presencia gracias al concurso de las ovejas y estas, a su vez, dispongan de un pasto de una rica calidad nutritiva. Son el resultado del estercolado y pisoteo continuo de los animales con lo que se enriquece el suelo de materia orgánica y se evitan los brotes de matorral invasor.

Las ovejas por su carácter gregario y por su querencia hacia el sesteo y el encame, son los animales que mejor favorecen la distribución natural de los majadales. La concentración de animales en estas zonas favorece la difusión del geófito *Poa bulbosa*, ya que sus semillas indigestibles son distribuidas por el terreno con las heces de las ovejas y sus bulbos radicales por acción del pisoteo se desprenden y vuelven a enterrarse, colonizando mayor superficie. Rebrotan con las primeras lluvias de otoño y mantiene su producción en invierno. Igualmente le favorece la concentración de ovejas al terofítico *Trifolium subterraneum* para enterrar sus semillas y permanecer en el pasto. Esta leguminosa ofrece una valiosa biomasa en primavera que tarda en agostarse más que otras especies, por lo que incluso llega a aprovecharse en verano. Son especies que han evolucionado con la ganadería y han desarrollado estrategias para soportar y beneficiarse de la acción del pastoreo que otras herbáceas no tienen, dotándolas de ventajas competitivas en su entorno. Por eso, la disminución de los rebaños en pastoreo hace peligrar esta asociación en el hábitat de la dehesa.

También los cambios en el manejo de la ganadería tradicional amenazan a los insectos. Es el caso de los escarabajos coprófagos (Coleoptera: Scarabaeoidea) que utilizan el estiércol como recurso trófico y para nidificar, por lo que están involucrados en numerosos procesos ecológicos relacionados con la degradación del estiércol. Intervienen en el ciclo de nutrientes, dispersan semillas, mejoran la estructura del suelo, reducen la emisión de gases de efecto invernadero y controlan los parásitos del ganado, pero su importante papel en el mantenimiento del ecosistema se ve reducido por el abandono de la práctica ganadera (Tonelli, M., 2017).

La despoblación rural igualmente afecta a la comunidad de carroñeros, ya que la revegetación natural que conlleva sucesivamente al aumento de matorrales y de superficie boscosa, dificulta la detección de la carroña desde el cielo, reduciéndose la eficiencia del consumo de carroña, por lo que se mantienen en el terreno los cadáveres y restos y aumentan los potenciales riesgos sanitarios derivados. La expansión generalizada de la vegetación leñosa, tras el abandono de las tierras y el pastoreo, disminuye el consumo de carroña por las aves necrófagas en áreas donde aumenta la cubierta vegetal, por lo que avanzan hacia paisajes más abiertos (Oliva Vidal, *et al.*, 2022).

En particular, se observan cambios en los movimientos del buitre leonado (*Gyps fulvus*). En España, está incluida dentro del Listado de Especies Silvestres en Régimen de Protección Especial, aunque no está incluido en el Libro Rojo de las Aves de España porque no está amenazado. De hecho, a diferencia de las otras tres especies de buitres característicos de la Península Ibérica -buitre negro, quebrantahuesos y alimoche- ha logrado, según SEO Birdlife, aumentar su censo de 3.240 parejas reproductoras en 1979 a cerca de 37.000 en 2018, lo que permite estimar una población de más 120.000 ejemplares. Entre las razones de esta recuperación, además de la prohibición de cebos envenenados y la desaparición de las Juntas de extinción de animales dañinos, está el hecho de que el buitre leonado busca alimento en grupo y puede recorrer cientos de kilómetros para encontrarlo, a diferencia de los otros buitres que son más territoriales y no se aventuran tan lejos para buscar alimento.

Los buitres procedentes de las regiones del norte, donde hay mayor densidad de parejas, viajan hasta el oeste de Castilla-La Mancha, Extremadura y Andalucía, atraídos por las dehesas, ya que en ellas hay una mayor cabaña ganadera extensiva y, además, porque su población

de jabalíes y ciervos va en aumento, por lo que les es más fácil procurarse animales muertos con los que alimentarse. Sin embargo, la despooblación y el cierre del paisaje, les va obligando a desplazarse donde los paisajes siguen abiertos, evitando la espesura del matorral y el arbolado (Delgado *et al.*, 2022).

Otra consecuencia de la disminución de la actividad humana agraria en el territorio es el aumento de la densidad de los ungulados silvestres como el jabalí (*Sus scrofa*), la cabra montés (*Capra pyrenai-ca*), el corzo (*Capreolus capreolus*) y el ciervo (*Cervus elaphus*) que son protagonistas de situaciones controvertidas, dada la actitud y percepción de los ciudadanos, frente la necesidad de controlar sus poblaciones en situaciones de sobreabundancia (Carpio, *et al.*, 2024).

Los ungulados silvestres son especies relevantes en muchos de nuestros ecosistemas naturales, pues aportan numerosos servicios al ecosistema, como los relacionados con el pastoreo, la prevención de incendios, la caza o el turismo, pero cuando sus poblaciones superan la capacidad ecológica del sistema se crean problemas que afectan al ecosistema, tales como la transmisión de patógenos al ganado y al ser humano, el sobrepastoreo de especies herbáceas protegidas o amenazadas o la competencia en el ecosistema con el resto de la fauna silvestre y con la ganadería.

La naturaleza corrige la abundancia excesiva de la fauna silvestre con las enfermedades, la escasez de alimentos y los depredadores. En ausencia de depredadores y de cazadores comienzan los efectos negativos para la flora y la fauna silvestre, para la agricultura y la ganadería y para las personas, ya que son causa de accidentes de tráfico y de zoonosis. De hecho, en nuestra península la sobreabundancia de jabalíes, ciervos y gamos suele coincidir con las prevalencias más altas de tuberculosis (Fernández de Simón, 2021).

En estas condiciones, la gestión de sus poblaciones es absolutamente necesaria, aunque para ello es necesario contar con la aprobación y aquiescencia social, en general reacia al control letal de las poblaciones. Los científicos del Grupo de Investigación en Sanidad y Biotecnología (SaBio)³ han estudiado distintos indicadores que sirven para ofrecer información objetiva, independiente de las partes interesadas, para ofrecer soluciones a los retos de gestión de los ungulados silvestre y

³ <https://www.irec.es/investigacion/grupos-de-investigacion/sanidad-y-biotecnologia-sabio/>

conseguir poblaciones sostenibles para los ecosistemas (Carpio *et al.*, 2020).

Sus estudios ponen de manifiesto que los españoles no sabemos mucho sobre los ungulados silvestres, puesto que más del 50 % no identifica correctamente una serie de especies como el arruí (*Ammotragus lervia*), la cabra montés, el corzo, el gamo (*Dama dama*), el muflón (*Ovis aries*) y el rebeco (*Rupicapra rupicapra*), aunque el 95% reconoce al jabalí y el 72% al ciervo. Si bien, las personas que viven en el medio rural los diferenciaban con mayor acierto.

Aunque todas las poblaciones de estos ungulados silvestres están en aumento, el público sólo percibe la sobreabundancia del jabalí, por lo que es más proclive a apoyar la reducción de su población, incluyendo el control letal, y prefiere, el 80%, mantener e incluso aumentar, a pesar de la evidencia científica de la elevada densidad, ciertas especies como el ciervo o la cabra montés. De lo que puede deducirse, la desconexión entre la percepción pública, en la que tienen gran influencia los medios de comunicación, y la realidad científica sobre la abundancia de las poblaciones de ungulados en España (Carpio *et al.*, 2024). Este caso, es una controversia pública más entre posiciones que es difícil que lleguen a encontrarse. Sobre todo, porque en el debate no solo se emplea conocimiento científico, o más o menos racional, sino que se incorporan a la discusión factores no epistémicos - opiniones, deseos, anhelos, ideología, moral o ética- que escapan a toda lógica y, entonces, es complicado encontrar cómo ordenarlo.

3. LA BIODIVERSIDAD EN LA GANADERÍA

Hoy, podríamos decir que la biodiversidad de la ganadería depende de la ganadería extensiva que aún sigue desenvolviéndose en los ecosistemas agrarios, contribuyendo a mantenerlos. Si bien, será complicado encontrar una definición que, aplicable en todos los casos, nos describa qué es la ganadería extensiva y la diferencie de la ganadería intensiva. que no necesariamente se caracteriza por el número de animales por unidad de superficie, sino por el uso intensivo del capital.

Por eso, en el asunto que nos ocupa, la biodiversidad, la ganadería extensiva la asociaremos a las practicas ganaderas tradicionales que han modelado nuestro paisaje y han generado los ecosistemas, a base de ajustar la disponibilidad de recursos alimenticios en el espacio y en el tiempo y, por ende, son muy diversos. Es, por tanto, el conjunto de sis-

temas de producción ganadera que aprovechan eficientemente los recursos del territorio, compatibilizando la producción con la sostenibilidad y generando servicios ambientales y sociales, ya que ayuda a controlar los incendios forestales, regula los ciclos del agua y la calidad del suelo, mantiene el equilibrio entre la vegetación herbácea y leñosa y ayuda a conservar el patrimonio cultural y la identidad territorial, lo que en absoluto significa que sean explotaciones que no estén orientadas al mercado y que, por tanto, no se preocupen por su rentabilidad económica.

Las razas autóctonas son la clave de los ecosistemas agrarios, puesto que son la expresión de la adaptación durante siglos a la complejidad de los territorios naturales. No solo transformando la biomasa vegetal en alimentos para los humanos, sino configurando la estructura del territorio, interaccionando con la diversidad silvestre, favoreciendo la polinización y la dispersión de las semillas, contribuyendo a los flujos que han dado origen a los ecosistemas terrestres. Pero el censo de razas autóctonas está en declive, ya que, desde los sesenta del siglo pasado, la necesidad de alimentación de la población, cada vez más urbana y menos ligada al territorio rural, dio paso a la mejora tecnológica y a la homogeneización de los sistemas de producción que emplean un número pequeño de razas y altamente especializadas, a costa, indefectiblemente, de la variabilidad y de la capacidad de adaptarse a los cambios ambientales.

Prueba de esa pérdida de la variabilidad ganadera depositada en las razas autóctonas es el hecho de que, aunque en el Catálogo Oficial de Razas de Ganado de España⁴ se recojan 39 razas autóctonas ovinas y 22 caprinas, estas solo representen el 12,2% de las ovejas y el 14,5% de las cabras del censo de reproductoras total y que las 41 razas y variedades autóctonas bovinas del Catálogo solo cuentan con el 16% del censo vacuno español. Tanto como que el consumo de productos de calidad diferenciada asociado a razas autóctonas sea muy minoritario, comparado con las cifras de consumo global de productos de origen animal.

Para hacernos una idea de la situación de la ganadería extensiva en nuestro país, basta con repasar brevemente la evolución reciente de los censos ganaderos con mayor vinculación al territorio, ganado va-

⁴ Anexo I del Real Decreto 45/2019. Real Decreto 45/2019, de 8 de febrero, por el que se establecen las normas zootécnicas aplicables a los animales reproductores de raza pura, porcinos reproductores híbridos y su material reproductivo, se actualiza el Programa nacional de conservación, mejora y fomento de las razas ganaderas.

cuno, ovino y caprino y el caso paradójico del ganado porcino. Así como, analizar la demanda de los productos animales, fundamentalmente la carne, amparados en figuras de calidad diferenciada, tales como las indicaciones geográficas (DOP (Denominación de Origen Protegida), IGP (Indicación Geográfica Protegida y ETG (Especialidades Tradicionales Garantizadas), que identifican un producto con un lugar, con una práctica o unas características para facilitar su elección a los consumidores; la Carne ecológica, que asegura mejores prácticas agroambientales, y el consumo bajo el logotipo 100% Raza Autóctona⁵ que permite distinguir los productos procedentes de razas autóctonas en el mercado.

Ovino. Según los datos declarados por los titulares de las explotaciones⁶ en 2024, el censo de ganado ovino en España es de 14.028.000 animales, un 5,9% inferior al del año pasado. La mayor disminución del censo se recoge en la categoría de animales no reproductores menores de 4 meses (10,8%) y de no reproductores de 4-12 meses (8,6%). Comparando con el año 2007, el censo total ha sufrido una reducción del 38,2% y en el período 2010-2023 se ha perdido un 22 % del censo: un 31% del censo de ovejas de carne y un 33% del de las ovejas de ordeño (MAPA, 2024).

Caprino. El censo de ganado caprino declarado en 2024 es de 2.368.789 animales, un 6% menos que en 2023. La disminución de censo más importante corresponde a los animales no reproductores menores de 4 a 12 meses (13,8%) y a las reproductoras hembras (5,6%). La pérdida de censo desde 2007 es del 16,0% y en el periodo 2010-2023 la disminución del censo total de caprino es del 21,0%: 38,1% el caprino de carne y del 21,3% para el ordeño (MAPA, 2024).

A su vez, en 2022 en el Sistema Nacional de Información de Razas⁷ se contabilizaban 1.164.059 hembras reproductoras de ovino y 232.703 de caprino de razas autóctonas, lo que supone el 12,2% de las ovejas reproductoras y el 14,5% de las cabras reproductoras del censo total. Estos porcentajes son mayores en el caso de las ovejas y cabras de aptitud láctea (con un 12,3% y un 16,3% respectivamente) que se mantienen una mayor parte del tiempo estabuladas y son, por tanto, menos dependientes del territorio.

⁵ <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/zootecnia/razas-ganaderas/arca/raza-autoctona.aspx>

⁶ SITRAN.

⁷ Sistema Nacional de Información de Razas. Base de datos ARCA

<https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/zootecnia/razas-ganaderas/default.aspx>

Entre las razas de aptitud cárnica con mayores efectivos se encuentran la rasa aragonesa 2,9%, la merina 1,1, la segureña 1,1% y la churra 0,9%. Entre las razas de aptitud láctea, destaca la manchega 9,6%, la latxa 4,9% y la canaria 0,6%. Respecto a las razas caprinas, entre las de aptitud cárnica destacan: la blanca celtibérica 0,5% y la blanca andaluza y negra serrana con casi el 0,3% del censo. Mientras que entre las de aptitud láctea destacan: la murciano-granadina 5,6%, la malagueña y florida con un 1,7%, la majorera 0,9% y la payoya 0,6%.

Si analizamos la producción diferenciada de carne de ovino y caprino, podemos comprobar que en 2022 solo el 3,6% de la carne de ovino producida en España se comercializó bajo una Indicación Geográfica Protegida (IGP)⁸ y nada en el caso del caprino, puesto que la primera IGP de caprino, Cabrito de Extremadura, se registró en 2024. En el caso, de la producción de carne ecológica, en 2022 la producción de carne ecológica sobre el total de carne producida fue en el ovino fue del 7,6% y de un 4,2% en el caso del caprino (MAPA, 2022)

Respecto al logotipo 100% Raza Autóctona, en la actualidad solo hay 17 razas de ovino y 12 razas de caprino adheridas al logotipo, aunque no todas comercializan productos bajo dicho logo o no lo hacen todos los años. En 2023, 9 razas de ovino utilizaron el logo y comercializaron 183 toneladas de carne, lo que representa el 0,18% de la carne producida en España en ese año. En el caso del caprino, 7 razas utilizaron el logo en 2023, con una producción de carne de 15 toneladas, el 0,19% de la carne de caprino producida en España en 2023.

Bovino. Aunque sea generalizar y, por tanto, perder detalle y precisión del sector bovino español, la ganadería extensiva puede asociarse a la producción de carne y particularmente con las vacas nodrizas que se mantienen todo el año en sistema de pastoreo, puesto que los terneros, normalmente al destete, suelen transferirse a otra explotación para su engorde con piensos concentrados. A su vez, el vacuno de leche se instala en explotaciones muy tecnificadas con animales selectos que producen grandes volúmenes de leche, por lo que precisan mayores exigencias de manejo y alimentación de las que el pastoreo de los recursos naturales puede proporcionarles.

⁸ Datos de las D.O.P., I.G.P. y E.T.G. de Productos Agroalimentarios.

En enero de 2024, según SITRAN, en España estaban registrados 6.429.973 cabezas bovinas (un 2,6% menos que el año anterior), de las que 2.224.492 animales eran vacas nodriza (un 2% que el año anterior) que representan el 35% del censo de vacuno y el 56% del censo de explotaciones.

El Catálogo oficial de razas de ganado de España recoge 40 razas y variedades bovinas autóctonas de aptitud cárnica y 1 de aptitud leche. De estas vacas de razas autóctonas, en general, vacas de gran formato, capaces de andar largas distancias, de soportar condiciones climáticas adversas, de procesar alimentos groseros de baja calidad y de movilizar sus reservas corporales soportando variaciones de su peso vivo considerables, el SITRAN registra en 2022 un número de 367.302 hembras reproductoras inscritas en los libros genealógicos correspondientes, que representa un 16,2% de todas las vacas nodrizas registradas en ese año.

La PAC 2023-2027 contempla en la ayuda asociada a las vacas nodrizas⁹ un complemento del 10% del importe unitario que se defina cada año para aquellas hembras inscritas en libros genealógicos. De acuerdo con las solicitudes recibidas en 2023, 38.974 animales cumplirían esta condición, un 15% de las vacas nodrizas subvencionables en ese ejercicio y 14,3 % del censo de vacas nodrizas (MAPA, 2024).

Respecto a la producción diferenciada, la carne de vacuno que se comercializó en 2022 bajo el amparo de indicaciones geográficas supuso el 5,7% del volumen de carne producida en España y el 6,5% de los animales. En cuanto a la producción de carne ecológica alcanza el 4%

⁹ Real Decreto 1048/2022, de 27 de diciembre, sobre la aplicación a partir de 2023, de las intervenciones en forma de pagos directos, los requisitos comunes en el marco del Plan Estratégico de la Política Agrícola Común (PEPAC), y la regulación de la solicitud única del sistema integrado de gestión y control. La ayuda asociada para los ganaderos extensivos de vacuno de carne: Se trata de un pago por vaca nodriza elegible (contemplando incluir hasta un 15% de novillas) que cumpla los requisitos descritos en la norma, siendo este pago susceptible de complementarse con un apoyo adicional si esa hembra elegible se encuentra inscrita en un libro genealógico oficial. Cada año en función de las solicitudes admitidas se definirá el importe unitario a pagar por animal en la región Peninsular, a partir del cual se definirá el importe de la región Insular (será un 50% superior). El importe para la nodriza que opte al complemento de raza autóctona será un 10% superior al importe general que se establezca en la región a la que pertenezca. Los animales elegibles deberán estar albergados en explotaciones bovinas registradas con el tipo de explotación «Pasto» o Producción tipo extensivo.

del volumen de carne ecológica de nuestro país y el 10% de los animales. A su vez, en 2024, de las 40 razas autóctonas de vacuno incluidas en el Catálogo Oficial de Razas Ganaderas de España, solo 29 están adheridas al logotipo 100% Raza Autóctona y, en 2023, representaron el 0,35% de los bovinos sacrificados y el 0,33% de la producción de carne de vacuno (MAPA,2022).

Porcino ibérico. El cerdo ibérico es el genuino representante del porcino extensivo español, y soporte tradicional de las dehesas arboladas de la península Ibérica que han constituido su hábitat desde tiempos remotos. Aunque la parte más tradicional de su explotación sigue vinculada al pastoreo y a la montanera en las dehesas suroeste español, el crecimiento de la demanda y el valor de los productos del cerdo ibérico han favorecido el aumento del censo de animales y explotaciones. En la actualidad, gran parte del censo del cerdo ibérico ha dejado el sistema agropastoral tradicional y se han intensificado los sistemas productivos, aumentando el tamaño de las explotaciones y donde se emplean prácticas de manejo similares a las granjas de reproductoras y cebo del cerdo de capa blanca.

Así, de las 71.994 reproductoras de porcino extensivo censadas por el Ministerio de Agricultura en 1986, un escueto 3.9% del total nacional, se ha pasado a cerca de 400.000 reproductoras de cerdo ibérico en sistemas extensivos en 2019, que representan el 14.55% del total. Solo de 2008 a 2018 el número de reproductoras registradas en explotaciones porcinas extensivas ha subido un 26.29%, pero muchas de ellas se gestionan como las explotaciones intensivas independientes de la disponibilidad o no de recursos naturales (FEAGAS revista 43, pp.133).

En su conjunto, de acuerdo con los censos oficiales el 82% de las razas autóctonas españolas se encuentra dentro de la categoría de amenazadas, siendo las razas de aves, caballos y asnos las que registran mayor grado de amenaza. A pesar de que las medidas aplicadas tienen efecto positivo, no es suficiente, puesto que más del 40% de estas razas se encuentran en riesgo crítico de extinción (MAPA, 2020).

Con este breve repaso, podemos hacernos una idea general de que, si hasta hace algunas décadas la diversidad de razas estaba acoplada a las variaciones del territorio e integradas con la diversidad natural, el panorama ha cambiado sustancialmente, siendo las razas autóctonas una pequeña proporción del censo de ganado en España.

4. LA LEY EUROPEA DE RESTAURACIÓN DE LA NATURALEZA

En este contexto que hemos dibujado con grueso trazo, se ha publicado el Reglamento (UE) 2024/1991, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de junio del 2024, relativo a la restauración de la naturaleza, conocido como la Ley Europea de Restauración de la Naturaleza, en vigor desde el 18 de agosto pasado. Este reglamento es uno de los últimos actos legislativos para llevar a la práctica el Pacto Verde Europeo, un proyecto planificado por la UE para conseguir en 2050 la neutralidad climática, cuyo propósito es regular la restauración de aquellos ecosistemas que son cruciales para combatir el cambio climático y la pérdida de diversidad biológica, así como la reducción de los riesgos que afecten a la seguridad alimentaria y la prevención de enfermedades con potencial zoonótico, dada la estrecha relación entre la salud humana, la salud animal y una naturaleza sana. Además, como se recoge en su exposición de motivos, se justifica la norma en la constatación de que la aplicación de las directivas de aves y hábitats no ha logrado detener la pérdida de biodiversidad entre los años 2011 y 2020 a la que la UE se había obligado para cumplir su compromiso con el Convenio de la Diversidad Biológica, de restaurar al menos el 15 % de los ecosistemas, y en la Estrategia de la Biodiversidad de la UE cuyo objetivo es conferir protección jurídica al 30% de la superficie terrestre europea y al 30% de la marina, de aquí al 2030.

Siguiendo el procedimiento legislativo ordinario, la Comisión Europea, a quien corresponde la iniciativa legislativa, presentó en 2022 su propuesta al Parlamento Europeo y al Consejo, quienes debían llegar a un acuerdo para su adopción. Sin embargo, desde la directiva de conservación de hábitats naturales y de la fauna y flora silvestres de 1992¹⁰ y la directiva de conservación de las aves silvestres de 2009¹¹, la UE no había establecido más normas en la materia, por lo que esta es la primera vez que se imponían objetivos y plazos concretos de restauración de la naturaleza a los Estados miembros, puesto que las directivas citadas no marcaban objetivos obligatorios a los países.

¹⁰ Directiva 92/43/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1992, relativa a la conservación de los hábitats naturales y de la fauna y flora silvestres.

¹¹ Directiva 2009/147/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, relativa a la conservación de las aves silvestres.

Por este motivo, la presentación de la propuesta legislativa provocó las protestas del sector agrícola, una encendida disputa entre la Comisión de Agricultura y Pesca y la Comisión de Medio Ambiente del Parlamento Europeo y el desacuerdo entre los países en el Consejo europeo. Hasta junio de 2023, los Estados miembros no alcanzaron un acuerdo para decidir como orientar su posición para negociar el acto legislativo con el Parlamento, rebajando considerablemente las expectativas de la Comisión. Esta proponía que todos los Estados debían establecer medidas de restauración que, en conjunto, abarcarán al menos el 20 % de las zonas terrestres y marítimas de la UE de aquí a 2030 y de todos los ecosistemas que necesiten restauración de aquí a 2050. Es decir, restaurar ecosistemas terrestres, costeros y de agua dulce, marinos y urbanos; restaurar la conectividad natural de los ríos y de las funciones naturales de las llanuras aluviales; restaurar las poblaciones de polinizadores y restaurar los ecosistemas agrícolas y forestales. Pero, finalmente, el Consejo solo se comprometió a establecer medidas en el 30% de la superficie total, y no de cada hábitat, que no se encuentre en buen estado y siempre que se pudiera cuantificar su mejora.

En el seno del Parlamento Europeo, las Comisiones de Agricultura y de Pesca del Parlamento ya habían rechazado la propuesta por considerar que perjudicaba seriamente a la actividad agrícola, ganadera y forestal y, por tanto, a las formas de vida tradicionales del medio rural. También lo hizo la Comisión de Medio Ambiente, siendo la primera vez que rechazaba una propuesta del Pacto Verde. Por ello, el texto quedó entonces pendiente del resultado de la votación del Pleno de julio, donde finalmente se aprobó.

El texto final, en el artículo 27, dispone una previsión que permite a la Comisión Europea adoptar actos de ejecución para suspender temporalmente las obligaciones reglamentarias establecidas para la restauración de los ecosistemas agrarios, “si se ha producido un acontecimiento imprevisible, excepcional y no provocado que esté fuera del control de la Unión y que tenga consecuencias graves a escala de la Unión en lo que respecta a la disponibilidad de la tierra necesaria para garantizar una producción agrícola suficiente para el consumo de alimentos en la Unión”. También recoge expresamente que la elaboración de los planes nacionales de restauración no obligará a los Estados miembros a reprogramar ninguna financiación en el marco de la PAC (Política Agraria Común), la PPC (Política Pesquera Común) u otros programas e instrumentos de financiación agrícola y pesquera en el contexto del marco financiero plurianual 2021-2027.

A efectos de la Ley Europea de la Restauración de la Naturaleza, un ecosistema es “un complejo dinámico de comunidades vegetales, animales, de hongos y de microorganismos y su medio no viviente que interactúan como una unidad funcional que incluye tipos de hábitats de especies y poblaciones de especies” que debe protegerse porque nos garantizan la regulación del aire, el agua, la captura y almacenamiento del carbono, la fertilidad de los suelos, la polinización, la reducción del riesgo de enfermedades, así como protección frente a peligros y desastres naturales. Para ello, la ley establece objetivos y obligaciones para restablecer un estado de conservación favorable de cada ecosistema en su área de distribución natural, según cada plan nacional de recuperación.

Primero, para los ecosistemas terrestres, costeros y de agua dulce donde se incluyen todos los hábitats recogidos en la Directiva de 1992 sobre la conservación de los hábitats naturales y de la flora silvestre, que fue el origen de la red ecológica europea de zonas especiales de conservación, más conocida como Red Natura 2000, diferenciados en seis grupos: 1) humedales costeros e interiores; 2) pastizales y otros hábitats pastorales; 3) hábitats fluviales, lacustres, aluviales y ribereños; 4) bosques; 5) hábitats esteparios, de brezales y de matorrales; y 6) hábitats rocosos y de dunas. Después, para los ecosistemas marinos referidos a los hábitats establecidos para las distintas regiones biográficas: 1) lechos de vegetación marina 2) bosques de macroalgas; 3) bancos de mariscos; 4) mantos de rodolitos; 5) campos de esponjas, corales y coralígenos; 6) respiraderos y rezumadores y 7) sedimentos arenosos. Les siguen, los ecosistemas urbanos, con el fin de que no se pierdan espacios verdes. Y, por último, los ecosistemas agrarios, cuya biodiversidad se medirá indirectamente con una serie de indicadores.

En concreto, el artículo 11 dedicado a la restauración de los ecosistemas agrarios obliga a los Estados a establecer medidas que tengan por objeto alcanzar una tendencia creciente a nivel nacional, entre el 18 de agosto de 2024 y el 31 de diciembre de 2030, de al menos 2 de estos tres indicadores: mariposas en pastizales, reservas de carbono orgánico en suelos minerales de tierras de cultivo y superficie agraria con elementos paisajísticos de gran diversidad¹², de acuerdo con la descrip-

¹² Anexo IV Metodología: según lo desarrollado en el indicador I.21, anexo I del Reglamento (UE) 2021/2115, y sobre la base de la última versión de LUCAS para elementos paisajísticos, Ballin M. et al., Redesign design sample for Land Use/Cover Area frame Survey (LUCAS), Eurostat 2018, para tierras en barbecho, Farm Structure, Reference Metadata in Single Integrated Metadata Structure, publicación en

ción, unidades y metodología para determinar y supervisar cada indicador previsto en el reglamento, ya que es, por el momento, la única forma conocer si su estado de conservación es favorable o no.

También, los Estados miembros obligatoriamente deben establecer medidas para garantizar la restauración de los suelos orgánicos de uso agrícola que constituyan turberas drenadas en regímenes de usos de tierra distintos de los usos agrícolas y de extracción de turba y garantizar que el Índice nacional de aves comunes ligadas a medios agrarios, calculado según las especificaciones reglamentarias e indexado el 1 de septiembre de 2025 = 100, alcance niveles concretos según los países. España se encuentra en la categoría de Estado miembro con poblaciones históricamente mermadas, por lo que debe garantizar que el índice, indexado el 1 de septiembre de 2025 = 100, alcance 110 de aquí a 2030, 120 de aquí a 2040 y 130 de aquí a 2050.

La reducción de las poblaciones de aves en medios agrarios en España se ha reducido alarmantemente como consecuencia de los cambios en las prácticas agrarias que conlleva la disminución de la superficie de márgenes y linderos en los cultivos, el adelanto de las cosechas donde se refugian y alimentan las aves, la pérdida de superficie de barbechos, así como por el aumento y densificación de las hectáreas de cultivos leñosos y por el abandono de las tierras y del medio rural (MAPA, 2022).

El índice de aves comunes ligadas a medios agrarios resume las tendencias poblacionales de aves comunes y extendidas de las tierras agrícolas, ya que mide la tasa de variación de la abundancia relativa de especies de aves agrarias en lugares seleccionados a escala nacional. Hasta ahora, los países calculaban este indicador incluido en el Marco de Evaluación y Seguimiento (MCES)¹³ de la Comisión Europea, como uno de los 15 indicadores de contexto en materia ambiental, siendo prácticamente el único indicador de biodiversidad entre los 16 indica-

línea, Eurostat, y, cuando proceda, para para los elementos paisajísticos de gran diversidad no contemplados por la metodología anteriormente mencionada, metodología desarrollada por los Estados miembros de conformidad con el artículo 14, apartado 7, del presente Reglamento.

¹³ Indicador Común de Contexto (ICC) número 35: Aves ligadas a tierras agrarias MCES

https://agriculture.ec.europa.eu/document/download/1e3d1b8a-6813-4493-a3d8-2dcdf6279189_es?filename=context-indicator-fiches_en.pdf

dores de impacto de la Política Agraria Común (PAC), utilizado para evaluar el rendimiento global de las políticas nacionales respecto de los objetivos de la PAC, y, en particular, las intervenciones de desarrollo rural.

Por ejemplo, en Castilla-La Mancha que cuenta con una superficie agraria útil (SAU) de 6.322.671 hectáreas¹⁴ se han promovido distintas medidas en el sector agrario que contribuyen a la biodiversidad. Entre otras, el apoyo al mantenimiento de prácticas tradicionales como el pastoreo del ganado extensivo en 431.139, 35 hectáreas; compromisos de gestión que apoyan la biodiversidad en 1.509.402,75 hectáreas; ayudas a los sistemas agrarios ubicados en montaña y en zonas desfavorecidas para evitar su abandono en 37.519,92 hectáreas; apoyo al mantenimiento de la actividad apícola para proteger la entomofauna agraria polinizadora en 1.573.873, 67 hectárea; la aplicación de prácticas ecológicas en 356.846, 74 hectáreas, así como el mantenimiento del reservorio genético en las explotaciones ganaderas con razas autóctonas (Consejería de Agricultura JCCM, 2023).

Como hemos mencionado, el reglamento europeo entró en vigor el 18 de agosto, pero, antes de esa fecha, en las instituciones europeas ya se había abierto el debate para un nuevo planteamiento político sobre la agricultura. Un debate europeo sobre el que llueven críticas por considerarse que ahora prima un enfoque económico, frente al ambiental, olvidando el principio de no regresión. Puede que el detonante del cambio de perspectiva fueran las protestas de los agricultores – en junio de 2024, al tiempo de las elecciones al Parlamento Europeo- por las exigencias de las normativas ambientales y que estos, además, reclamaran mayor flexibilidad y mejores ayudas en la PAC para poder cumplirlas, sin verse forzados a dejar su actividad. Dadas las circunstancias, Von der Leyen, también entonces presidenta de la Comisión Europea, abrió el Diálogo Estratégico sobre el futuro de la agricultura- un foro de expertos para configurar una visión compartida del futuro del sistema agroalimentario de la UE- que ha presentado su informe final este mes de septiembre (DG AGRI, 2024). La clave del informe está en la advertencia de que la necesaria transición de los sistemas agroalimentarios “implica inevitablemente intereses contrapuestos y disyuntivos complejos” y que “debe asegurarse la viabilidad económica de los agricultores” para evitar el abandono de las explotaciones agrarias.

¹⁴ SIGPAC

Los expertos del Informe señalan que las acciones agroambientales y climáticas deben contar con un apoyo financiero suficiente, por lo que debe aumentarse significativamente en la PAC. A su vez, recomiendan la creación de un Fondo Temporal de Transición Justa, diferenciado de la PAC, y la movilización de capital público y privado para invertir en esos proyectos de transición ecológica. Por eso, elogian y ponen de ejemplo al Banco Europeo de Inversiones (BEI) que ha identificado a la agricultura como una de sus prioridades estratégicas.

Será porque el principio de no regresión ambiental-no positivizado es un límite que se impone a los poderes públicos para no retroceder en la protección ambiental lograda, pero no implica que obligue a petrificar la normativa cuando los objetivos ambientales no pueden alcanzarse sin resolver previamente cuestiones económicas. Sin dejar atrás las dificultades inherentes a la abstracción de la noción de “medio ambiente” o de “biodiversidad” y a la ausencia, hasta ahora, de parámetros previos que contribuyan a identificar con precisión el contenido de ese instituto jurídico.

5. SUPERFICIE AGRARIA DE ALTO VALOR NATURAL

Para medir la evolución de la biodiversidad de los ecosistemas agrarios de su territorio, Castilla-La Mancha es de las pocas regiones que ha conseguido cuantificar la superficie agraria con elementos de diversidad paisajística, Sistemas de Alto Valor Natural (SAVN), antes de la publicación del reglamento europeo. Así de una inicial estimación para valorar el contexto y diseñar el programa de desarrollo rural 2014-2022, tras desarrollar la metodología oportuna para cuantificarla con mayor precisión, se conoce que en 2022 el 47,78% de la SAU (superficie agraria útil) de la región puede considerarse como SAVN (superficie de alto valor natural). Un logro para el que hay que tener presente que es un indicador dinámico afectado, principalmente, por el abandono de la actividad agrícola y ganadera y la despoblación del medio rural.

Los Sistemas de Alto Valor Natural (SAVN) derivan de un proceso teórico, iniciado en los noventa por investigadores del Institute for European Environmental Policy (IEEP), que pone de manifiesto la estrecha relación entre la biodiversidad del territorio y los sistemas de explotación agropecuaria. Es decir, un concepto que considera la integración de ecosistemas agrarios y naturales, ya que contempla la biodiversidad más allá de los hábitats y las áreas naturales protegidas, consi-

derando la importancia de los sistemas agropecuarios de prácticas tradicionales que, además, son el soporte de hábitats naturales y de especies silvestres. Pretende aglutinar bajo esta definición a las explotaciones agropecuarias que se caracterizan por tener como uso dominante el agropastoral, por ser sistemas de explotación de baja intensidad y por favorecer la biodiversidad (EIP-AGRI Focus Group, 2016).

La UE ha incorporado este concepto en la PAC entre las prioridades, objetivos específicos, del desarrollo rural que deben alcanzarse con la contribución de las medidas diseñadas en los programas de desarrollo rural de las distintas regiones de la UE. En concreto, en el artículo 5.4 a) del Reglamento (UE) 1305/2013¹⁵: *“Restaurar, preservar y mejorar los ecosistemas relacionados con la agricultura y la silvicultura, haciendo especial hincapié en restaurar, preservar y mejorar la biodiversidad (incluido en las zonas Natura 2000 y en las zonas con limitaciones naturales u otras limitaciones específicas), los sistemas agrarios de alto valor natural, así como el estado de los paisajes europeos”*. Por esta razón, los indicadores «High Nature Value (HNV) Farming», indicador de contexto 37 (IC37), y el indicador de impacto 9 (IO9), se incluyen entre los indicadores de evaluación de la PAC¹⁶ y se expresan como el porcentaje total de superficie de SAVN respecto a la Superficie Agraria Útil (SAU).

El cálculo de este porcentaje se encomienda a las Autoridades de gestión de cada programa, por lo que en Castilla-La Mancha se tuvieron en cuenta los trabajos del Joint Research Centre (JRC; Paracchini *et al.*, 2008), los del Instituto de Investigación de Recursos Genéticos (IREC) (García *et al.*, 2008,) en el ámbito nacional, y se consideraron los tres tipos de SAVN que establecen Andersen *et al.* (2004). Es preciso tener en cuenta que la identificación detallada de los SAVN tiene aún alguna imprecisión derivada de la subjetividad del concepto y de la complejidad de su materialización, así como de la ausencia de unas directrices europeas concretas para su determinación. Sin embargo, ha servido para demostrar que la biodiversidad europea depende del mantenimiento de las prácticas agropecuarias tradicionales.

¹⁵ Reglamento (UE) n.º 1305/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo de 17 de diciembre de 2013 relativo a la ayuda al desarrollo rural a través del Fondo Europeo Agrícola de Desarrollo Rural (FEADER) y por el que se deroga el Reglamento (CE) no 1698/2005 del Consejo.

¹⁶ Recogidos expresamente en los reglamentos de ejecución (UE) de la Comisión 808/2014 y 834/2014.

De manera provisional, en 2015 el PDR de Castilla-La Mancha estableció que la superficie de SAVN suponía el 47,2% de la Superficie Agraria Útil (SAU), estimándolo a partir de la superficie integrada en la Red Natura 2000 y los Espacios Naturales Protegidos (ENP), lo que excluía el resto de superficie agraria fuera de esas áreas. Por esta razón, posteriormente, se iniciaron los trabajos para calcular, con mayor precisión, qué superficie se corresponde con los tres tipos SAVN: Tipo 1. Zonas agrarias con una elevada proporción de vegetación seminatural; Tipo 2. Zonas con prácticas agrarias de baja intensidad con presencia de mosaicos de tierras seminaturales y cultivadas con elementos a pequeña escala y Tipo 3. Zonas agrarias que soportan especies silvestres de interés para la conservación, lo que ha permitido el cálculo de los indicadores citados.

Las características, a nivel regional, de los tres grupos son las siguientes:

- SAVN tipo 1. Zonas agrarias donde la proporción de vegetación seminatural es destacada y dependen de prácticas extensivas para su persistencia. Suele corresponderse con sistemas agropecuarios principalmente representados por pastos o dehesas con régimen de pastoreo. Este tipo de sistemas presentan altos niveles de biodiversidad y favorece la existencia de un elevado número de hábitats y especies, algunos de ellos raros y amenazados. En Castilla-La Mancha, se ha vinculado a pastos en los que existe algún tipo de indicio de actividad agropecuaria, así como a cultivos con árboles silvestres autóctonos (JCCM, 2021).
- SAVN tipo 2. Zonas agrarias con prácticas de baja intensidad, con un mosaico de vegetación seminatural y cultivos. Se corresponde con paisajes agrarios o agroforestales heterogéneos, basados en técnicas de explotación no intensivas, con cierta proporción de elementos naturales estructurales y vegetación seminatural (setos, charcas, lindes etc.). Se ha vinculado a zonas en las que existe heterogeneidad en el paisaje y sobre las que se puede inferir que el tipo de agricultura es de baja intensidad (JCCM, 2021).
- SAVN tipo 3. Zonas agrarias que mantienen una elevada proporción de la población de una o más especies silvestres raras o amenazadas a escala europea o mundial. Este tipo se establece fundamentalmente para situaciones específicas no abarcadas por los dos tipos ante-

riores, donde determinados paisajes agrarios son relevantes para la conservación de especies de gran interés, bien por constituir su hábitat preferente o proporcionar destacadas fuentes de alimento en periodos críticos de su supervivencia. En Castilla-La Mancha, mayoritariamente se corresponden con zonas relevantes para las aves esteparias (JCCM, 2021).

Aunque la ganadería extensiva tiene un importante papel en los tres tipos de SAVN en Castilla-La Mancha es protagonista indiscutible en el SAVN tipo 1, en el que se han incluido zonas con vocación de aprovechamiento ganadero extensivo y donde la vegetación seminatural constituye un elemento importante en el sistema y, por eso, los aprovechamientos de este sistema se basan en pastizales y cultivos.

Respecto a los pastizales, la actividad agropecuaria más destacada es el pastoreo y la vegetación seminatural la constituye el propio pasto, aunque también pueden aparecer otros elementos como matorrales o árboles. Metodológicamente, se seleccionaron recintos de la capa del SIGPAC 2019 con uso pasto (PS, PR o PA) que cumplen una serie de criterios. Pastizales identificados como “pastos con prácticas tradicionales” y con coeficiente de admisibilidad de pasto superior al 70%. Pastizales en recintos bajo condiciones de fomento del pastoreo en sistemas de producción ganadera y extensiva. Pastizales que están bajo el radio de acción de zonas donde se desarrolla la apicultura, por considerarse el aprovechamiento apícola como actividad agropecuaria propia del SAVN tipo 1. Y, finalmente, pastizales que están bajo el uso de montanera. Respecto a los cultivos, la actividad agropecuaria principal a considerar es la agraria y, en este caso, la vegetación seminatural viene definida mayoritariamente por el arbolado adehesado integrado en la explotación. La especie de arbolado dominante es la encina, aunque también pueden estar presentes otras especies. En su mayoría son tierras arables que incluyen arbolado adehesado y bajo el aprovechamiento de montanera, por lo que habitualmente mantienen un aprovechamiento ganadero extensivo habitualmente asociado también con la vegetación seminatural.

Desde el punto de vista de la conservación de la naturaleza, estos pastos tienen una gran importancia, ya que contribuyen a la regulación del ciclo del agua, a la conservación de la fertilidad del suelo, como sumideros de carbono, etc. y, en muchos casos, son objeto de protección específica como los hábitats de las Dehesas perennifolias de

Quercus spp o las Zonas subestépicas de gramíneas y anuales de Thero-Brachypodietea. En Castilla-La Mancha, el aprovechamiento ganadero de los pastos se localiza principalmente en las zonas de dehesa, mayoritariamente presentes en el oeste y sur de la región, y en enclaves dispersos de los sistemas Central, Ibérico y Bético. La duración y el grado de explotación de los pastos depende principalmente de los recursos disponibles y de la climatología del lugar. De este modo, es posible encontrar una gran variabilidad a lo largo del territorio, desde zonas como el Valle de Alcudia, donde predominan superficies adehesadas con pastos que padecen un fuerte agostamiento durante el verano, a otras como la Serranía de Ayllón donde existen pastos cuyo agostamiento es mucho más tardío.

En su conjunto, el aprovechamiento ganadero extensivo ha sufrido un notable descenso más acusado en zonas montañosas, lo que conlleva aparejado, además, el abandono de las infraestructuras que le dan apoyo (tinadas, majadas, descansaderos, abrevaderos, etc.) y el declive de las razas ganaderas autóctonas, así como la actividad apícola polinizadora.

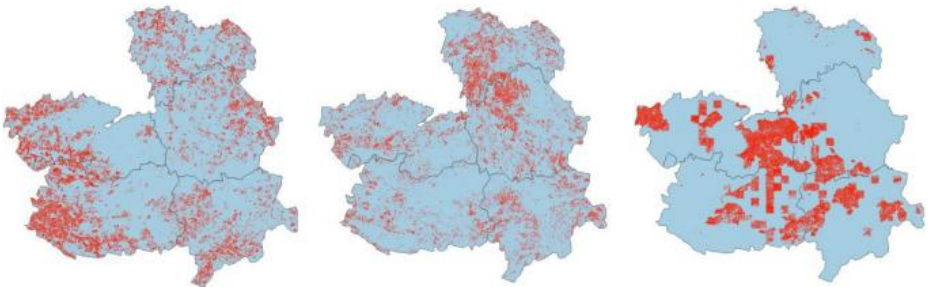
Para incluir los recintos en el SAVN tipo 2 deben cumplir dos condiciones. Constituir explotaciones con prácticas agrícolas de baja intensidad y estar integrados en mosaicos heterogéneos de paisaje. Son las tierras arables y los cultivos permanentes, ambos de secano con coeficiente de regadío igual a cero, que están incluidos en mosaicos de paisaje, y cuyos restos de cosecha pueden servir de base alimenticia a la ganadería extensiva, como la tradicional rastrojera.

A su vez, el SAVN tipo 3 está constituido por medios agropecuarios que soportan especies de gran interés de conservación por encontrarse amenazadas o mantener núcleos poblacionales relevantes a escala europea o mundial¹⁷. Teniendo en cuenta la superposición y complementariedad con los restantes tipos, se ha procurado identificar selectivamente como SAVN tipo 3 las superficies agrarias que, por sus características, no han sido identificadas previamente como SAVN tipo 1 o 2 y son relevantes para la conservación de determinadas especies de gran interés. En total se han identificado 47 especies de interés de conservación relacionadas con los sistemas agropecuarios (33 aves, 1 ma-

¹⁷ Anexo I de la Directiva Aves, anexo II o IV de la Directiva Hábitats o catalogadas como Vulnerables o En Peligro de Extinción a nivel regional, nacional o mundial.

mífero, 2 anfibios, 4 invertebrados y 7 plantas), de las cuales 14 se han catalogado como preferentes (13 aves y 1 planta). El grupo de especies más representado son las aves esteparias, destacando las estrechamente asociadas a los grandes sistemas extensivos de cereal (avutarda común, sisón común, ganga ibérica, ganga ortega, aguiluchos cenizo y pálido, calandria y alcaraván común) por ser las que a priori se encuentran menos representadas en los SAVN tipo1 y tipo 2.

Finalmente, los tres tipos de SAVN se han integrado en una única superficie considerada como SAVN total que puede acoger un solo tipo o varios de ellos como, por ejemplo, las zonas adhesadas que se integran en mosaicos heterogéneos de paisaje que pertenecen a los SAVN tipo 1 y 2. Con los datos obtenidos para cada tipo de SAVN se ha calculado el porcentaje de SAU que se ha tipificado como SAVN en la región, resultando del 47,78 %¹⁸. El numerador de la expresión se compone de las superficies consideradas de SAVN en Castilla-La Mancha (3.025.562,10 hectáreas) y el denominador de la superficie total de usos agropecuarios, SAU, del SIGPAC 2019 (6.332.617,5 hectáreas) de la región.



1.230.145, 03 Ha

706.381, 50 Ha

1.089.035, 57 Ha

A) Superficie de AVN Tipo 1

B) Superficie de AVN Tipo 2

C) Superficie de AVN Tipo 3

	<i>Hectáreas</i>	<i>Porcentaje</i>
SAVN tipo 1	1.230.145,03	40,66%
SAVN tipo 2	706.381,50	23,35%
SAVN tipo 3	1.089.035,57	35,99%
Total SAVN	3.025.562,10	

¹⁸ Indicador de contexto ICC37 e impacto I09, del Reglamento de Ejecución (UE) 808/2014 que se calculan como el porcentaje de SAU considerado de AVN.

El SAVN tipo 1 cuenta con 1.230.145, 03 hectáreas, el 40,66 % de toda la superficie SAVN, el SAVN tipo 2 con 706.381,50 hectáreas, el 23,35%, y el SAVN tipo 3 con 1.089.035, 57 hectáreas, el 35,99% (JCCM, 2021).

Para terminar, y como conclusión, es preciso tener en cuenta que los riesgos principales para la conservación de los SAVN y, en consecuencia, la biodiversidad, tanto en Castilla-La Mancha como en el resto de la UE, se pueden resumir en dos. Uno, el abandono de la actividad agropecuaria tradicional y del medio rural y dos, la intensificación de los sistemas agrarios, lo que implica un cambio en el uso del paisaje y de las razas autóctonas.

Suelen ser, en muchos casos procesos complementarios, ya que cuando el sistema tradicional deja de ser rentable, se abandona y se intensifican las técnicas de aprovechamiento, buscando un mayor beneficio económico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Andersen, E., Baldock, D., Bennett, H., Beaufoy, G., Bignal, EM., Brouwer, F., Elbersen, B., Eiden, G., Godeschalk, F., Jones, G., McCracken, DI., Nieuwenhuizen, W., van Eupen, M., Hennekens, S., & Zerva, G. (2004). *Developing a high nature value farmland indicator*. Report for the European Environment Agency, Copenhagen. European Environment Agency, Copenhagen.
http://www.ieep.eu/assets/646/Developing_HNV_indicator.pdf
- [2] Arrondo, E., Guido, J., Oliva-Vidal, P., Margalida, A., Lamber-tucci, S. A., Donázar, J. A., Cortés-Avizanda, A., Anadón, J. D., Sánchez-Zapata, J. A. 2023. *From Pyrenees to Andes: The relationship between transhumant livestock and vultures*. *Biological Conservation* 283, 110081.
- [3] Carpio, A. J., Apollonio, M., Acevedo, P. 2020. *Wild ungulate overabundance in Europe: contexts, causes, monitoring, and management recommendations*. *Mammal Review* (2020).
- [4] Carpio, A. J., Acevedo, P., Villafuerte-Jordán, R., Rodríguez, R. S., Pascual-Rico, R., Martínez-Jauregui, M. 2024. Knowledge, perception, and awareness of society regarding (over) abundance of wild ungulate populations. *Ecology and Society* 29 (1), 24.

- [5] Comisión Europea: Dirección General de Medio Ambiente, *Actitudes de los europeos hacia la biodiversidad*, Comisión Europea, 2019, <https://data.europa.eu/doi/10.2779/456395>
- [6] DG AGRI. Commission European. *Strategic Dialogue on the Future of EU Agriculture A shared prospect for farming and food in Europe. The final report of the Strategic Dialogue on the future of EU agriculture*. September 2024.
https://agriculture.ec.europa.eu/common-agricultural-policy/cap-overview/main-initiatives-strategic-dialogue-future-eu-agriculture_es
- [7] Delgado-González, A., Cortés-Avizanda, A., Serrano, D., Arrondo, E., Duriez, O., Margalida, A., Carrete, M., Oliva-Vidal, P., Sourp, E., Morales-Reyes, Z., García-Barón, I., de la Riva, M., Sánchez-Zapata, J. A., Donázar, J. A. 2022. *Apex scavengers from different European populations converge at threatened savannah landscapes*. *Scientific Reports* 12, 2500.
- [8] EIP-AGRI FOCUS GROUP (2016)
https://ec.europa.eu/eip/agriculture/sites/default/files/eip-agri_fg_hnv_farming_final_report_2016_en.pdf
- [9] FEAGAS. *Historia del cerdo ibérico y su evolución reciente*. Revista nº43, pp. 133 REVISTA NÚMERO 43 Año XXVII – 2020.
- [10] Fernández-de-Simón, Javier; Gortázar, Christian; Vicente, Joaquín.. *Sobreabundancia y control poblacional*. CSIC ORCID, 2021. <https://digital.csic.es/handle/10261/265296>
- [11] Faust, C. L., McCallum, H. I., Bloomfield, L. S., Gottdenker, N. L., Gillespie, T. R., [...], Plowright, R. K. 2018. Pathogen spillover during land conversion. *Ecology Letters* 21 (4), 471-48.
- [12] García González, Jesús. Definición Zonas Agrarias de Alto Valor Natural. IREC, 2008.
https://www.miteco.gob.es/content/dam/miteco/es/biodiversidad/publicaciones/09047122801632e4_tcm30-197181.pdf
- [13] Gómez Sal, A.; Velado Alonso, E. *Las razas ganaderas autóctonas. Agrobiodiversidad como solución basada en la naturaleza*. *Ambienta* n.º 127, marzo 2021.
https://drive.google.com/file/d/1n1Jq49YiU6SysAAS0JbjG2AKH33W2_Uc/view

- [14] Informe Anual de Ejecución, 2019. Programa de Desarrollo Rural de Castilla-La Mancha.
<https://pepac.castillalamancha.es/pdr/seguimiento-y-evaluacion>
- [15] JRC Commission European. Maria Luisa Paracchini, Jan-Erik Petersen, Ybele Hoogeveen, Catharina Bamps, Ian Burfield, Chris van Swaa. *High Nature Value Farmland in Europe. An estimate of the distribution patterns on the basis of land cover and biodiversity data.* JRC Commission European, 2008.
- [16] Consejería de Agricultura. JCC de Castilla-La Mancha. *Sistemas Agrarios de Alto Valor Natural en Castilla-La Mancha*, 2021.
https://areasprotegidas.castillalamancha.es/sites/areasprotegidas.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20230619/sistemas_de_alto_valor_natural_en_castilla-la_mancha.pdf
- [17] Consejería de Agricultura. JCC de Castilla-La Mancha. *Programa de Desarrollo Rural 2014-2022 de Castilla-La Mancha. Versión 14*, 2023.
<https://pepac.castillalamancha.es/pdr/programa-de-desarrollo-rural-de-castilla-la-mancha-2014-2020>
- [18] MAPA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación). *Foro de dialogo de la ganadería extensiva en España. Sectores ovino y caprino*. Toledo, 16-17 de mayo de 2024.
- [19] MAPA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación). *Foro de dialogo de la ganadería extensiva en España. Sector bovino*. Toledo, 16-17 de mayo de 2024.
- [20] MAPA. Subgrupo trabajo. Objetivo 6 PEPAC *Contribuir a la protección de la biodiversidad, potenciar los servicios ecosistémicos y conservar los hábitats y paisajes*, Versión 5 OE06, 17 de junio de 2020.
<https://www.mapa.gob.es/es/pac/pac-2023-2027/subgrupo-trabajo-objetivo-6.aspx>
- [21] MAPAMA (Ministerio de Agricultura, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente). *Definición y caracterización de la ganadería extensiva en España*, 2016.
<https://www.mapa.gob.es/eu/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganade->

[ros/informesobreganaderiaextensivaenespanaoctubre2017nipo_tcm35-428264.pdf](https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/calidad-diferenciada/informedopigp2022_tcm30-660757.pdf)

- [22] MAPA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Caracterización del mercado de productos de calidad diferenciada*, 2022
https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/calidad-diferenciada/informedopigp2022_tcm30-660757.pdf
- [23] Oliva-Vidal, P., Sebastián-González, E., Margalida, A. *Scavenging in changing environments: woody encroachment shapes rural scavenger assemblages in Europe*. *Oikos* 2022: e09310.
- [24] Palencia, P., Acevedo, P., Hofmeester, T. R., Sereno-Cadierno, J., Vicente, J. 2023. Inter?population variability in movement parameters: practical implications for population density estimation. *The Journal of Wildlife Management*.
- [25] Plowright, R. K., Reaser, J. K., Locke, H., Woodley, S. J., Patz, J. A., Becker, D. J., ... & Tabor, G. M. 2021. Land use-induced spillover: a call to action to safeguard environmental, animal, and human health. *The Lancet Planetary Health* 5(4), e237-e245.
- [26] San Miguel, A., Roig. S., Perea, R. The Pastures of Spain = Los Pastos En España. *Rev. pastos* 2017, 46 (1), 6-39.
- [27] SEO BIRDLIFE. *Migración y ecología espacial de la cigüeña blanca en España*, 2019.
https://www.seo.org/boletin/seguimiento/migracion/05_ciguena_blanca/html5forpc.html?page=0&bbv=1&pcode=
- [28] SEO BIRDLIFE. *El buitre leonado en España*, 2018 Del Moral, J. C. y Molina, B. (Eds.) 2018. El buitre leonado en España, población reproductora en 2018 y método de censo. *SEO/BirdLife*. Madrid.
- [29] Tonelli, Mattia. *Effects of different pastures management on dung beetle communities in a sub mountainous landscape of central Italy: A multicomponent biodiversity and ecological process analysis*. Universidad de Alicante. Instituto Universitario Centro Iberoamericano de la Biodiversidad (CIBIO). Fecha de Lectura: 24/02/2017.

**MESA REDONDA SOBRE
“INTRUSISMO EN LA PROFESIÓN VETERINARIA.
UN PROBLEMA ANTIGUO”**

15 de abril de 2024

Siendo las 18 horas del día arriba señalado, abre la sesión el Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro como presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España dando la bienvenida a todos los asistentes presentes, así como a los que nos siguen mediante la conexión a internet, concediendo la palabra al Académico Numerario de esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España el Excmo. Sr. D. José Luis Benedito Castellote que actuará como Coordinador de la sesión de esta mesa redonda que lleva como título "Intrusismo en la profesión Veterinaria. Un problema antiguo".

El profesor Benedito toma la palabra agradeciendo al señor presidente su deferencia, y afirmando la importancia del tema hoy tratado para todos los colegiados veterinarios de España, deseando presentar a los dos ponentes, el primero el capitán D. Marcos Santos Álvarez, Jefe de la Unidad de Protección de la Naturaleza (UPRONA) de la Guardia Civil, su curriculum demuestra su dedicación al Cuerpo de la Guardia Civil, donde ingresa el 07 de septiembre de 1993, con destino actual como Capitán Jefe del UPRONA de la Comandancia de Madrid. También ha estado ocupando otros destinos, así desde 1994 al 2002 en Unidades de Seguridad Ciudadana de Ourense, Barcelona y Zamora. Desde el 2002 a 2007 fue destinado como Sargento Jefe de Equipo en el Equipo de Investigación del Seprona de la Comandancia de Madrid. Poste-

riormente desde 2007, ya como oficial fue destinado en el departamento de Análisis Criminal de la Unidad Técnica de Policía Judicial hasta el 2010 y posteriormente en la Subdirección General de Apoyo hasta 2012, año en el que como teniente fue destinado nuevamente a la Sección de Seprona de la Comandancia de Madrid, ejerciendo como Jefe de la citada Unidad desde el 2021 con el empleo de capitán.

Nuestro invitado a desarrollado a lo largo de su carrera profesional desde el año 2001 hasta la actualidad y ha realizado diversos cursos y jornadas de formación organizados por distintas administraciones relacionadas con la investigación de los delitos medioambientales en diversas materias como el urbanismo, los incendios forestales, el tráfico de especies y delitos contra la biodiversidad, residuos, cebos envenenados o de experto universitario en delitos ambientales, así como en otras materias como la inteligencia aplicada a la lucha contra el crimen organizado o la lucha contra el blanqueo de capitales y la financiación del terrorismo.

Con esta breve presentación, le pedimos a nuestro contertulio que nos exponga su interesante charla.

INTERVENCIÓN DEL SR. D.

MARCOS SANTOS ÁLVAREZ

Capitán Jefe de la Unidad de Protección de la Naturaleza (UPRONA)

EL SEPRONA DE LA GUARDIA CIVIL Y EL INTRUSISMO PROFESIONAL VETERINARIO

Como introducción y para comprender las actuaciones que realiza el Servicio de Protección de la Naturaleza de la Guardia Civil, en adelante SEPRONA, resulta conveniente mencionar el origen del servicio, sus cometidos fundamentales y competencias en el marco jurídico actual.

Además, conocer su organización y despliegue territorial a nivel central y provincial, así como las funciones que realizan las distintas unidades que lo conforman.

Por otra parte, en un contexto donde el cambio climático es uno de los mayores retos a los que se enfrenta el ser humano en el siglo XXI, y los delitos medioambientales pasan a formar parte de los ámbitos de especial interés para la Seguridad Nacional, las actuaciones que realiza el SEPRONA cobran mayor relevancia tanto a nivel nacional como internacional.

Por ello resulta imprescindible la cooperación internacional y la colaboración entre todos los Cuerpos policiales, Administraciones, Asociaciones y Colegios Profesionales y demás entidades que tienen que ver con la defensa del medio ambiente y por extensión con la preservación de las especies de flora y fauna que lo habitan, y el medio físico donde residen, contribuyendo entre todos a salvaguardar el planeta, y por lo tanto a mejorar la calidad de vida del ser humano.

ORÍGEN DEL SEPRONA Y COMETIDOS FUNDAMENTALES

El artículo 45 de la CE establece que todos tenemos derechos a disfrutar de un medio ambiente adecuado para el desarrollo de la persona, así como el deber de conservarlo, encomendando a los poderes públicos la utilización racional de los recursos naturales y estableciendo en el punto 3 del citado artículo tres tipos de responsabilidad, la penal, la administrativa y la medioambiental con el fin de reparar el daño causado.

Para dar cumplimiento a este mandato constitucional la Ley de Fuerzas y Cuerpos de Seguridad encomienda a la Guardia Civil como competencia específica entre otras, el velar por el cumplimiento de las disposiciones que tiendan a la conservación de la Naturaleza, el Medio Ambiente, de los Recursos Hidráulicos, así como de la riqueza cinegética, piscícola, forestal y de cualquier otra índole relacionada con la Naturaleza lo que generó la creación del SEPRONA como especialidad.

Al ser una competencia específica de la Guardia Civil implica que su actuación en materia medioambiental se extiende por todo el territorio nacional con independencia del Cuerpo Policial que tenga atribuida la función en Protección y Seguridad Ciudadana.

En definitiva, el SEPRONA tiene como funciones la Prevención para la protección del medio físico (agua, suelo, atmósfera...) así como la protección de las especies que lo habitan; la investigación y persecución de los ilícitos ambientales en el ámbito penal y el administrativo, además de la concienciación y la producción de inteligencia sobre los ilícitos medioambientales.

Cuando coloquialmente hablamos de delitos ambientales nos referimos a los delitos contra la Ordenación del Territorio y el Urbanismo; contra el Patrimonio Histórico; contra los Recursos Naturales y el Medio Ambiente; contra la Flora y la Fauna como el comercio ilegal de especies protegidas de flora y fauna, la introducción de especies exóticas invasoras, la caza furtiva y la pesca ilegal o el uso de venenos en el medio natural; los delitos contra los animales referidos al maltrato animal pero también los que afectan a la seguridad colectiva como el tráfico y utilización de sustancias que agotan la capa de ozono o la investigación de los delitos de incendio forestal.

Además de la competencia en los delitos medioambientales el SEPRONA actúa a su vez, junto a otras Unidades de la Guardia Civil, contra el fraude y el control de la calidad alimentaria y la falsificación. Así, la Ley de Calidad Alimentaria establece que el SEPRONA forma parte de la RIICA -Red de Intercambio de Información de Calidad Alimentaria - junto a otras autoridades de control.

Para llevar a cabo esta labor el SEPRONA se despliega a nivel central a través de la Jefatura de la especialidad donde se incardina el UCOMA o la OCN, pero también existe un despliegue a nivel Comunidad Autónoma en las pluriprovinciales y un despliegue a nivel provincial donde ubican las UPRONAS (con sus PAPRONAS, PACPRONAS y EPRONAS) que son las que realizan la labor diaria de la especialidad.

Así, las patrullas se centran en la prevención y en la función de policía administrativa y los Equipos de investigación en el desarrollo de las investigaciones más complejas en materia medioambiental, muchas de ellas en coordinación y/o bajo la dirección de los distintos Juzgados y Fiscalías de Medioambiente.

RELACIÓN ENTRE LAS COMPETENCIAS DE SEPRONA CON EL INTRUSISMO PROFESIONAL VETERINARIO

Las competencias en la investigación de algunos de los ilícitos mencionados en los puntos anteriores implica necesariamente la estrecha colaboración, coordinación y apoyo con los servicios veterinarios de las distintas administraciones con competencia en la materia tanto de ámbito local como autonómico, considerando dicha colaboración esencial para llevar a cabo la vigilancia y el control de la múltiple normativa que nos afecta.

En otras ocasiones derivadas de inspecciones, controles, intervenciones, aprehensiones, investigaciones u operaciones, surgen otros ilícitos penales cometidos por falsos veterinarios.

Así, cuando se investigan delitos relacionados con el maltrato animal o la sanidad animal es frecuente, si se produce un hecho de intrusismo profesional, la comisión a su vez de otros delitos conexos a éste como son la falsificación de documental, bien sea en cartillas o pasaportes, expedición de certificados para movimientos de animales o delito de estafa, como por ejemplo la compraventa de animales enfermos, y/o que no cumplen la normativa sobre traslado como ocurre con los trááficos ilegales de mascotas procedentes de países de Europa del Este.

Además, se pueden cometer otros delitos como la usurpación de identidad por la utilización de datos, sellos y/o firma de un veterinario colegiado, o ser participe en delitos de contrabando mediante la importación o exportación mediante alegación de causa falsa de mercancías que requieran de certificados veterinarios o en la importación o exportación de animales vivos, falsificando su documentación.

Si nos referimos a los delitos relacionados con la calidad agroalimentaria además de la posible comisión del delito de intrusismo profesional veterinario, se pueden cometer a su vez otros además de la falsificación documental o la estafa. Estos son los delitos contra la propiedad industrial por el uso no autorizado de IGP, DOP o Marcas registradas, delito contra los consumidores o incluso delito contra la salud pública si se causan perjuicios para la salud pública y se producen lesiones, intoxicaciones, o se trafica con género corrompido.

En ambas situaciones no podemos olvidar otros tipos penales de mayor gravedad si al cometer estos hechos se forma parte de un grupo u organización criminal.

A la vista de lo anterior y para concluir es indispensable la colaboración entre los colegios profesionales, sus profesionales titulados y el SEPRONA para luchar de forma integral y conjunta contra este tipo de ilícitos que ponen en peligro, la salud y bienestar de los animales, la salud de las personas, y además, contribuyen de manera negativa a la imagen de la profesión veterinaria por lo que resulta fundamental la denuncia del intrusismo profesional que, como se ha indicado deriva en muchas ocasiones en la comisión de otros ilícitos incluso de mayor gravedad, repercusión y efectos.

Asimismo, es conveniente la personación del colectivo y/o del profesional afectado como perjudicado o víctima en el proceso penal que se derive, con el fin de obtener sentencias condenatorias y que estén sean disuasorias, además de asegurar la reparación o responsabilidad civil que se sustancie, contribuyendo entre todos los implicados, veterinarios y agentes de SEPRONA a la erradicación de este tipo de conductas ilícitas que menoscaban el prestigio de la profesión veterinaria.



El profesor Benedito quiere agradecer en nombre de la Academia al capitán de la Guardia Civil D. Marcos Santos su presentación, a continuación, presentamos a D. Juan José Jiménez Alonso, Abogado en ejercicio desde 1989. Director de los Servicios Jurídicos del Consejo General de Colegios Veterinarios de España desde julio de 1995. Responsable en asuntos administrativos y contencioso-administrativos del sector de Colegios Profesionales, ámbito sanitario, así como en asuntos de responsabilidad civil profesional. Profesor de Derecho Administrativo de la Universidad Antonio de Nebrija desde octubre de 2001 hasta enero de 2010. Imparte cursos y seminarios en distintos aspectos relacionados con el ejercicio profesional sanitario, y veterinario en particular, en distintos foros.

Seguidamente le concedemos la palabra a nuestro convidado.

INTERVENCIÓN DEL SR. D.

JUAN JOSÉ JIMÉNEZ ALONSO

Abogado. Director de los Servicios Jurídicos del Consejo General de Colegios Veterinarios de España

INTRUSISMO PROFESIONAL EN VETERINARIA

El delito de intrusismo profesional se regula en el artículo 403 del Código Penal (en la redacción dada por la Ley Orgánica 1/2015, de 30 de marzo).

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 403.1, sanciona a los que ejercieren actos propios de una profesión sin poseer el correspondiente título académico expedido o reconocido en España de acuerdo con la legislación vigente con la pena de 12 a 24 meses de multa. Y el mismo precepto señala que si la actividad profesional exigiere un título oficial que acredite la capacitación necesaria y habilite legalmente para su ejercicio, y no se estuviere en posesión de dicho título, se impondrá la pena de multa de 6 a 12 meses.

El tipo se cualifica (agrava), de acuerdo con el apartado 2 del mismo artículo 403, si el culpable se atribuyese públicamente la cualidad profesional amparada por el título referido, o si ejerciere los actos descritos anteriormente en un local o establecimiento abierto al público en el que se anunciaren la prestación de servicios propios de aquella profesión. En estos casos, la pena será de prisión de seis meses a dos años.

NOTAS CARACTERÍSTICAS DEL TIPO PENAL DE INTRUSISMO

De acuerdo con la doctrina sentada por el Tribunal Supremo (por todas, la paradigmática Sentencia nº 324 de la Sala de lo Penal, Sección 1ª, de 20 de junio de 2019) en cuanto a las características de este tipo penal, hay que señalar:

1. El delito se consuma con la simple realización de un solo acto propio de la profesión, sin que sea necesaria la habitualidad o repetición de actos.
2. Es un delito de mera actividad que no exige resultado alguno.
3. No está prevista la comisión imprudente. Es un delito doloso que requiere el conocimiento de que el acto que realiza pertenece al ámbito de determinada profesión y de que carece del título que habilita para su ejercicio.
4. Se trata de un precepto penal en blanco, en cuanto debe acudir a la normativa legal y reglamentaria que regule el ejercicio de cada profesión. Es decir, debe ser integrado con las normas extrapenales reguladoras de la actividad profesional de que se trate.
5. El tipo penal no exige la habitualidad, entendiéndose como suficiente con un acto único y global de la profesión, y que la expresión “actos propios” no impide esta interpretación.

6. No exonera de culpa que la prestación del servicio se haga correctamente. El tipo penal se comete por carecer de título habilitante, no por mala praxis profesional.
7. El tipo parte de la “carencia de título”, no de otras contravenciones relacionadas con la forma de su ejercicio si tiene título en base a la intervención mínima del derecho penal.

EL INTRUSISMO EN LA PROFESIÓN VETERINARIA. SUPUESTOS GENERALES Y PARTICULARES

Con carácter general, los Tribunales han considerado intrusismo profesional, a efectos penales:

- Vacunar a mascotas, facilitar una cartilla sanitaria a sus dueños y estampar la firma en el espacio reservado al veterinario (Sentencia de la Audiencia Provincial de Cantabria 77/2009, de 20 de marzo).
- Realizar controles de reproducción y suministrar medicamentos a animales (Sentencia de la Audiencia Provincial de A Coruña 173/2009, de 23 de abril).
- Sacrificar animales (Sentencia de la Audiencia Provincial de Málaga 380/2017, de 29 de septiembre).
- Insertar microchips a las mascotas (Sentencia de la Audiencia Provincial de Burgos 60/2020, de 3 de febrero).

Y todo ello pese a que ninguna de esas actividades esté específicamente reservada a los veterinarios en la Ley de ordenación de las profesiones sanitarias o en su normativa de desarrollo.

EL SUPUESTO PARTICULAR DE LOS EQUINO DENTISTAS

En este supuesto particular en concreto, existen sentencias favorables siendo acusación particular el CGCVE:

- Sentencia del Juzgado de lo Penal nº 1 de Bilbao, de 11 de septiembre de 2017 (confirmada por la AP de Bizkaia, Sección Sexta, en Sentencia de 24 de noviembre de 2017). Hechos probados: limado dental, con inyección de tranquilizante. Publicitaba sus servicios. Pena: 12 meses de multa (cuota diaria de 5 euros).

- Sentencia del Juzgado de lo Penal nº 6 de Málaga, de 13 de octubre de 2017 (confirmada por la Audiencia Provincial de Málaga, Sección 1ª, en Sentencia de 24 de enero de 2018. Hechos probados: diagnósticos, limado de dientes, aplicación de anestésicos, extracción de piezas dentarias o prescripciones medicamentosas. Publicitaba sus servicios. Pena: multa 18 meses (cuota diaria de 10 euros).
- Sentencia del Juzgado de lo Penal nº 5 de Alcalá de Henares, de 21 de noviembre de 2017, no recurrida. Sentencia en conformidad. Hechos probados: limado de dentaduras (técnica que reconoció solo puede hacer un veterinario). Publicitaba sus servicios. Pena: seis meses de prisión.
- Sentencia del Juzgado de lo Penal nº 2 de Alcalá de Henares, de 7 de marzo de 2018, no recurrida. Sentencia en conformidad. Hechos probados: Inyección de anestésico a un caballo para realizar limado de dientes y limpieza de pene. Pena: seis meses de multa (con cuota diaria de 3 euros).

EL SUPUESTO ESPECIAL DE LA FISIOTERAPIA ANIMAL

A este respecto, debemos destacar los siguientes extremos:

1. Con carácter general, hay que afirmar que existe un problema competencial con los fisioterapeutas.
2. Dictamen del Consejo de Estado (Expediente relativo a si la fisioterapia equina compete en exclusiva a la profesión veterinaria o si, por el contrario, los fisioterapeutas pueden ejercer una función sanitaria al margen de la reserva legal para la profesión veterinaria contemplada en el artículo 6.2.d) de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. Fecha de aprobación 12/11/2020).
3. Posición del Ministerio de Sanidad (Subdirección General de Ordenación Profesional). Resolución de la Ministra de Sanidad de 12 de noviembre de 2019, a favor de que puedan intervenir los fisioterapeutas.
4. Informes y dictámenes contradictorios.
5. Oferta universitaria de títulos propios que, aun no calificándose de habilitantes para el ejercicio profesional, si dirigen a fisioterapeutas

además de a veterinarios, que luego ejercen la actividad, con o sin colaboración de veterinarios.

6. Ministerio de Universidades: no ha emitido pronunciamiento a pesar de los requerimientos y del anteriormente emitido por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte con fecha 4 de junio de 2018.

En esta situación, el CGCPVE ha adoptado una serie de medidas, que se resumen a continuación:

- Solicitud de dictamen del Consejo de Estado.
- Solicitud de revisión de oficio del Máster en Fisioterapia Equina que organiza la UAB (actualmente pendiente de resolución de recurso de apelación interpuesto contra la sentencia desfavorable del Juzgado de lo Contencioso-Administrativo nº 15 de Barcelona de fecha 19 de enero de 2022. No entra en el fondo del asunto, por entender que el CGCVE no puede pedir la citada revisión de oficio al considerar el título una disposición de carácter general y no un acto administrativo). Fallado mediante Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Cataluña de fecha 8 de noviembre de 2023 que, si bien estima parcialmente el recurso del Consejo, desestima la petición de revisión de oficio, aunque entendiendo que el citado máster no es título habilitante para el ejercicio de la profesión.
- Recurso contencioso administrativo contra la Resolución de la Ministra de Sanidad de 12 de noviembre de 2019 (Derecho de petición). Se ha sustanciado ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo de la Audiencia Nacional, procedimiento ordinario nº 63/2020. Fallado mediante Sentencia de 11 de enero de 2024, que inadmite el recurso, no entra en el fondo del asunto y se limita a consignar que no concurre ninguna de las causas que posibilitan la revisión jurisdiccional del derecho de petición, formalizado por el CGCPVE. Interpuesto recurso de casación.
- Solicitud al Ministerio de Universidades, efectuada en dos ocasiones, 26 de mayo y 4 de diciembre de 2020, para que dicte una resolución sobre las atribuciones profesionales específicas con relación a la fisioterapia animal. Inicialmente, existe contestación que rechaza la petición porque entienden que su competencia es estrictamente académica y excedería de sus competencias. Sin noticias al día de la fecha.

- Supuesto particular de la sentencia del juzgado de lo penal de Málaga de 17 de octubre de 2022, confirmada por la Sección Segunda de la Audiencia Provincial de Málaga en Sentencia de 1 de diciembre de 2022.

Se trata de una Sentencia (la del Juzgado de lo Penal de Málaga) absolutoria de una imputación de intrusismo profesional efectuada a una fisioterapeuta holandesa. Debemos destacar los siguientes extremos:

- Acción instada por CEVE Málaga y en la que el COV Málaga se personó como acusación particular.
- El Juzgado entiende que no hay prueba de que la acusada se atribuyera la condición de veterinaria (llega a remitir al cliente a un veterinario); no hay prueba objetiva de que alguna de las actuaciones realizadas pudiese estar reservadas a la profesión veterinaria; y no existe una regulación legal específica en nuestro ordenamiento al respecto de la cuestión, que además ofrece posicionamientos contrapuestos (Consejo de Estado, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Educación y Ciencia, etc.).
- En definitiva, entiende el Juzgado que no existe en la legislación española una regulación normativa que de forma expresa contemple la profesión de fisioterapia animal, ni tampoco una reserva de ley que imposibilite o prohíba en España ejercer la profesión de fisioterapeuta en animales.

La Sentencia fue confirmada, como se ha dicho, por la Audiencia Provincial de Málaga y es firme al día de la fecha.

OTROS SUPUESTOS NO CONSTITUTIVOS DE INTRUSISMO PROFESIONAL (SIN PRONUNCIAMIENTO JUDICIAL)

Existen otros supuestos en los que a veces se confunden determinadas situaciones con este tipo penal. Nos referimos a:

- Actividades formativas en materias como nutrición animal, medicina natural o alternativa, incluso cursos de actividades veterinarias dirigidos a destinatarios que no requieren el título de grado o licenciado en veterinaria.
- Supuestos especiales como la homeopatía, la medicina naturista o la acupuntura, fitoterapia, aromaterapia, etc., pertenecientes a la “me-

dicina alternativa”, que es una denominación que designa prácticas pseudosanitarias que, por no estar fundadas en un método científico experimental, ni se enseñan en las facultades ni se encuentran incluidas entre las especialidades clínicas que requieren título, no constituyendo por ello intrusismo (no actos propios de la profesión). Todo ello salvo que se realicen diagnósticos de patologías, exploraciones o reconocimientos clínicos, decidiéndose tratamientos.

- Etología: existencia de titulaciones como la cualificación profesional de adiestramiento de base y educación canina. La propia Ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales reconoce ya la existencia de profesionales del comportamiento animal y los distingue de los veterinarios acreditados en comportamiento animal.

En estos casos, se suelen adoptar, no obstante, sobre la base de un criterio esencial (reserva de actividad de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias (artículo 6.2.d)). Prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías de los animales reservadas a los veterinarios.) medidas tales como requerimientos de cese o aclaración destinatarios acerca de que tales actividades formativas no habilitan para el ejercicio de la profesión veterinaria.

Tales requerimientos suelen contenes advertencias de acciones por intromisión ilegítima en la profesión y por inducción a confusión o error en los destinatarios que pueden entender que adquieren competencias profesionales sin tener la titulación oficial.



Cuestiones que se abordaron en el turno de preguntas (resumen realizado por el coordinador D. José Luis Benedito):

P - D. Felipe Vilas (presidente del Colegio de Veterinarios de Madrid), toma la palabra para decir que las actividades realizadas durante la Semana del Caballo en IFEMA, han ocasionado una multitud de protestas por actuaciones de personas no veterinarias como fisioterapeutas de équidos, con manejos y tratamientos de estos animales, por lo que creemos que algo no estamos haciendo bien y desde aquí queremos solicitar que se resuelva la formación curricular de los veterinarios.

Además, hay otra situación grave y es que hay una mayoría de intrusismos no acaban con sanciones o si existen las tienen son muy leves.

C - De D. Juan José Jiménez (responsable de los servicios jurídicos del Consejo), en el caso de los fisioterapeutas un e-mail de Real Sociedad Hípica de España que envió al Ministerio de Sanidad, preguntando en el mismo si podían ejercer dichos fisioterapeutas aludiendo al pleito interpuesto en la Audiencia Nacional, contestando la Subdirección General de las Profesiones que no había regulación específica y por lo tanto podían ejercer, por lo tanto existe unas resoluciones contradictorias de las administraciones.

La segunda pregunta sobre las escasas sanciones por intrusismo, aunque el SEPRONA hace un trabajo exhaustivo y reglamentario, a veces los juicios aparecen circunstancias impredecibles, así en el caso de un criador en Madrid, con un local de cara al público y que anunciaba atención veterinaria, la guardia civil incautó jeringuillas, y medicamentos, entre ellos psicótrópos y estupefacientes, pero en el juicio el criador llevó dos escritos de dos veterinarios que eran los que pasaban la consulta veterinaria, incluso al preguntar al criador porque tenía jeringuillas dijo que las usaba para limpiar las legañas de los ojos de los perros.

En este punto el capitán D. Marcos Santos, expone que a veces las investigaciones no terminan en procedimientos jurídicos, y además están los reproches de que las multas son de escasa cuantía, además hay muchas cortapisas en los delitos medioambientales porque no se pueden poner escuchas telefónicas al no admitirlas un juez. Además, como sucedió en la caza furtiva de cabras, echamos de menos a veces la personación de un veterinario o de un colectivo implicándose en la causa. La investigación de los delitos es complicada, porque a un cliente que sale de una clínica no se le puede interrogar ya que no sé sabe la relación que puede tener con la clínica. La investigación tiene que ser integral para averiguar la máxima información de los hechos para por lo menos la mitad de los hechos que se presentan ante el juzgado puedan ser constitutivos de delitos.

P - La doctora Consuelo Serres (decana de la Facultad de Veterinaria de Madrid) señala que llevan más de cinco años solicitando que la Graduación de Veterinaria sea de seis años, pero en todas las facultades de España que conozco, se da fisioterapia, odontología, etc. pero las administraciones no las reconocen y no nos ayudan. El Dr. Vilas reco-

noce que desde su colegio se auspició un curso de posgrado fisioterapia, pero esto hay que hacérselo visible a las administraciones y que lo reconozcan.

C - El señor Jiménez como letrado opina que se tiene que recoger en el título.

P - La señora Sandra Ferrer de AMVAC señala que somos los veterinarios los que nos tiramos piedras a nuestro tejado, ahora hay un congreso internacional de rehabilitación en pequeños animales que lo dan veterinarios, pero asisten otras personas que no lo son, hay que enseñar este intrusismo en las facultades porque ahora se nombran etólogos, fisioterapeutas, incluso cadenas relacionadas con los animales ofrecen limpiezas de boca, de ahí al uso de anestésicos es un paso, y nos enteramos cuando hay un accidente.

P - Toma la palabra el académico D. Juan Tamargo, y pregunta al señor letrado, esos expertos en fisioterapia ¿qué titulación tienen? , el señor Jiménez le contesta que esas personas tienen un título de fisioterapia en países de la U.E, pero no reconocidos esos títulos en España. El profesor Tamargo expone que los cambios en nuestro mundo son rapidísimos, moviéndose a una velocidad cien veces superior a lo que se mueve la Academia, la acupuntura si, la fisioterapia si, aromaterapia si, medicina alternativa toda la que quiera. Yo no hago diagnóstico, ni exploro, ni hago reconocimiento, pero hago tratamiento, pero por esto no me pueden llevar a juicio porque no he hecho ninguna de los requisitos de la profesión veterinaria, eso ya ha sucedido en Medicina, con la medicina alternativa, ya que el médico no tiene vademécum y está desarmado. Esto está llegando a la Veterinaria a una velocidad increíble el anuncio de alimentación canina “Tenemos hijos”, el propietario de una mascota con una patología va a recurrir a quien sea, y la profesión va a cambiar radicalmente porque no hay suficientes veterinarios, además hay aprendices de brujo, por otra parte, mi vecino me va a consultar un determinado tratamiento para las convulsiones, y me pregunta “le doy Juan dilantina”, el que dice esto dice cáncer, todo el tema de biológicos. Cuando di una charla en la Academia me preguntaron qué pasaba con la terapia celular en las cardiopatías de perros, por todo ello hay que adelantarse

P - Seguidamente se le concede la palabra al Dr. Roldan, trabajo en el Museo de Ciencias Naturales (investigador del CSIC) mi trabajo lo realizo en un programa de reproducción en cautividad del lince ibérico

co y con roedores, mis preguntas son para el señor Jiménez que se entiende por control de reproducción y su posible injerencia en la profesión veterinaria y otra pregunta a los dos ponentes que sucede con la experimentación animal.

C - El señor Jiménez habla de control de la reproducción, por el caso de intruso que siguió la gestación de una perra, y eso es intrusismo y en el caso de experimentación animal hay una legislación que usted conoce mejor que yo, y que está regulada no como la fisioterapia que no existe como tal.

El capitán Santos quiere señalar que la guardia civil estuvo en la investigación del laboratorio Vivotecnica por maltrato animal, la experimentación animal tiene una reglamentación específica y la responsable es la Consejería de Medio Ambiente, es el primer caso en España de un laboratorio de estas características, que salió en la BBC y esto produjo un antes y un después, como el Seprona tiene peritos (veterinarios y biólogos) en la unidad técnica, y fue el juzgado el que solicito la pericial para conocer si había unas prácticas y manejos que mostraban una cámara oculta eran unos hechos de intrusismo, fue un caso muy mediático y con responsabilidades penales pero que no se pueden comentar porque están en el juzgado.

El señor Jiménez dice que hace años hubo un caso de un lince atropellado en Doñana, y se abrió una diligencia por intrusismo por tratamiento del lince y posterior eutanasia por una persona no veterinaria, este caso se archivó el caso al entender el juzgado que era una situación de emergencia, al prevalecer el evitar el sufrimiento del animal sobre el bien jurídico protegido que lo hiciese un veterinario.

P - Toma la palabra Ana Pérez Fuentes (vicepresidenta del Colegio de Veterinarios de Madrid) diciendo que con la etología y comportamiento va a pasar algo similar a la fisioterapia, gracias a las alegaciones a la ley 7/2023, hechas por el Consejo y los colegios se cambió la redacción, ya que le diagnóstico tiene que ser hecho por un veterinario, aunque necesite ayuda de un educador, un adiestrador, etc. Que puede suceder cuando no existan veterinarios especialistas en comportamiento animal que sepan hacer el diagnóstico por escrito, y no solo decir que es especialista en comportamiento animal porque lo que no se escribe y se certifica no tiene valor, en ese caso aparecerán otras personas que lo hagan.

C - Le contesta D. Juan José que está de acuerdo con la Dra. Ana Pérez Fuentes, y le dice que el problema es cuando no hay un veterinario que haga el diagnóstico, pero también le parece que el Reglamento pendiente de aprobar en la ley 7/2023 va a acotar más esta situación.

El presidente Dr. Anadón concede la palabra a las personas que nos siguen telemáticamente, así al Luis Ángel Moreno Fernández Caparros que inicia su alocución felicitando a los ponentes, decir que el encuentro Seprona y veterinaria es de hace más de quince años, cuando el general de la Guardia Civil decidió que los agentes de este cuerpo se tenían que formar en el Centro Militar de Veterinaria y se les enseñó todo sobre la protección de la naturaleza y los equipos de última tecnología para tomar muestras para que no les pusiera pegas un juez. Sería bueno que los guardias civiles pasaran por dicho centro donde se les enseñaría las últimas tecnologías, así como la seguridad alimentaria. En cuanto al intrusismo los historiadores veterinarios la conocemos hace más de un siglo, ya Sanz Egaña, escribió un libro denominado “Sociología Veterinaria” y explica en ese libro como se forma el intruso. Además, al doctor Tamargo le doy la razón porque van a llegar nuevas profesiones el auxiliar veterinario, el ayudante técnico veterinario, enfermería veterinaria, etc. Todo ello encaminado a que nos debemos mover, porque los veterinarios somos corresponsables porque llegamos tarde, debemos hacer una reserva legal y tomemos nota y rellenemos esos huecos legales.

Seguidamente el presidente concede la palabra a D. Francisco Pérez Navajo (vocal de intrusismo de AVEPA) iniciar el trabajo en el desarrollo del Grado de Veterinaria en especialidades para ocupar ese espacio, para trabajar las asociaciones veterinarias, los colegios profesionales, las facultades de veterinarias, etc... AVEPA tiene una formación de especialidades formado por un comité científico. Les ofrezco nuestra ayuda para luchar contra el intrusismo veterinario.

Y la última intervención es del Dr. D. Manuel Requena que pregunta “si el Seprona tiene pensado incluir en ese cuerpo a veterinarios militares o guardia civil”, la contestación la realiza el Capitán Santos que insiste que el Seprona tiene convenios con veterinarios municipales y autonómicos, a veces para realizar una inspección estos veterinarios acompañan a las patrullas, y por supuesto también hay veterinarios en la unidad técnica. En las actuaciones de campo siempre nos apoyamos en veterinarios locales o autonómicos.

Por ultimo solicita la palabra el coordinador profesor Benedito que señala que la legislación está poco clara y contradictoria, hay que concienciar a la sociedad que esas personas que no son veterinarias no pueden explorar, manejar, diagnosticar y tratar animales y eso se debe de acompañar de publicidad del Consejo y de los colegios que hagan campañas en favor de esos veterinarios y que esas personas que no son veterinarias pero que son parásitos, del prestigio y de daño económicos a la profesión veterinaria.

Por último, agradecer a nuestros invitados sus interesantes ponencias, así como al público presente y a aquellos que no siguen telemáticamente, Gracias a todos.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMO. SR. DR. D.
MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

5 de febrero de 2024

INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. DR. D.
JESÚS ÁNGEL FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ
Académico de Número de la RACVE

En nombre de la Real Academia Nacional de Ciencias Veterinarias asumo el deber de precepto de hacer el discurso Necrológico del Académico de Número D. Manuel Escudero Fernández elegido para el sillón nº 35 adscrito a la Sección 2ª, que corresponde a la especialidad de Ciencias Afines.

Conocí al Prof. Escudero en los años finales de los 70, cuando yo colaboraba desde la cátedra de Endocrinología Experimental que detentaba el Prof. Oriol Bosch, en algunos trabajos sobre fisiología reproductiva que, dirigidos por el Prof. Botella Llusíá desde el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico San Carlos eran un ejemplo de colaboración entre grupos de investigación punteros en Endocrinología en la Facultad de Medicina de la Universidad Compluten-

se. La colaboración con el profesor Botella se extendió después con el Prof. Escudero, toda vez que en la catedra de Endocrinología Experimental habíamos puesto a punto las técnicas de Radioinmunoanálisis, que por entonces suponían la posibilidad de medir directamente las hormonas en sangre en vez de tener que ir necesariamente a la orina para poder hacerlo con otras técnicas más antiguas, como la cromatografía de gases.

De esta forma, en el servicio de Ginecología se llevaron a cabo diversos estudios sobre las secreciones hormonales ováricas con medidas directas en las venas ováricas durante operaciones ginecológicas.

Fue también el profesor Escudero el que muchos años más tarde y con motivo de haber solicitado su pase voluntario a la situación de supernumerario en esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España me propuso el ingreso en la misma, por lo que le estoy profundamente agradecido.

El profesor Manuel Escudero nació en Madrid, el 10 de octubre de 1933. Su padre, D. Bonifacio Escudero López, era médico rural de un pequeño pueblo llamado Congostrina perteneciente al partido judicial de Atienza, provincia de Guadalajara, donde era muy querido por sus pacientes. He de hacer constar que conozco personalmente este pueblo porque está relativamente cerca del pueblo Cogolludo, en el que tengo mi propia casa de campo. Se trata precisamente de una zona agreste y muy poco poblada de la provincia de Guadalajara, poco conocida, pero con un paisaje muy interesante que forma parte de la hoy extensamente denominada España vaciada.

Su madre, María Ángeles Fernández López, era Maestra Nacional, y fue su primera profesora en la parte inicial de su enseñanza primaria.

De su padre heredó la profesión de médico y también su capacidad de trabajo, su amor y entrega a la profesión y al enfermo.

De su madre María Ángeles hereda la sensatez, la reflexión y la capacidad organizativa que aplica a toda su vida, que incluye también el mundo académico. También heredó un profundo sentido religioso.

D. Boni, como era conocido su padre, parece haber sido un adelantado a su tiempo, de forma que D. Manuel Escudero nació en la ma-

ternidad de Sta. Cristina en vez de en su casa como era costumbre entonces, ya que su padre era profundamente consciente de los riesgos asociados al parto. El Dr. Botella, que le conocía personalmente y que había admitido desde 1954 al Dr. Manuel Escudero en su servicio donde se formó como ginecólogo, escribió a su muerte en el año 2000 un precioso artículo en el ABC titulado simplemente *D. Boni*, que exaltaba todos los valores de su profesión, que se había desarrollado durante un periodo muy extenso de la primera mitad del siglo XX, lo que suponía de facto haberla desarrollado en condiciones realmente heroicas, admirando la pericia la vocación y la abnegación que adornaban a los médicos rurales de aquellos años.

DATOS BIOGRAFICOS

El Prof. Manuel Escudero Fernández tuvo la gran suerte de aprender a leer y escribir de la mano de su propia madre María Ángeles, quien le preparó para su ingreso en el Bachillerato de los años 40 del pasado siglo XX. Ingresó Manuel en el Instituto Brianda de Mendoza en Guadalajara, bajo la tutela de sus abuelos maternos. Los tres años siguientes los cursó en el Colegio de los Padres Claretianos en Aranda de Duero como alumno interno, retomando en los dos últimos cursos al Instituto de Guadalajara de nuevo con sus abuelos para finalmente superar el examen de estado y pasar a estudiar la carrera de Medicina en la entonces denominada Universidad Central de Madrid.

En el año 1954, cursando ya el 4º año de carrera, obtiene por oposición la plaza de alumno interno del servicio de Obstetricia y Ginecología dirigido en aquel entonces por D. José Botella Llusá, de forma que en su decisión posterior de dedicarse precisamente a esa especialidad, tuvo mucho que ver precisamente D. José que por aquel entonces era un joven profesor con ideas absolutamente nuevas en lo que a la docencia como al ejercicio de la profesión se refiere, en donde la ciencia iba asumiendo un papel cada vez más importante.

De hecho, terminada la carrera solicitó continuar en esa cátedra su formación como especialista, ya por aquel entonces dicha formación se llevaba a cabo en las denominadas escuelas de especialistas porque todavía no había formación MIR, y D. José lo admitió sin ningún problema. Pronto paso a ser D. Manuel uno de los alumnos predilectos de D. José Botella, donde terminó la especialidad sin problemas y se integró en su equipo profesional de tal manera que luego llegó a ser el sucesor de D. José, primero como catedrático de Ginecología de la Com-

plutense y después como miembro de número de la Real Academia Nacional de Medicina.

MÉRITOS PROFESIONALES

Una vez finalizada la licenciatura de Medicina con un expediente brillante, y terminada también su formación como especialista en Obstetricia y Ginecología, inició la carrera universitaria que le llevó por toda la escala de nombramientos académicos, incluyendo el de profesor adjunto de la cátedra de Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, profesor agregado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y finalmente catedrático de la asignatura en la Universidad Complutense de Madrid. Además de eso, ocupó numerosos puestos de responsabilidad, como el de Médico Becario de la Beneficencia, Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, Jefe del equipo de Tocología de la Seguridad Social, Ex Presidente y Presidente de Honor de la sociedad de Ginecología de Madrid, Vicepresidente de la Sociedad Española de Esterilidad, Presidente de la Sociedad Hispano-Alemana de Obstetricia y Ginecología, Director del Departamento de Ginecología en la Universidad Complutense. A lo largo de todo ese tiempo dirigió más de 50 Tesis Doctorales (14 con premio extraordinario) y 65 Tesinas de Licenciatura. Publicó asimismo 250 trabajos de investigación en revistas españolas e internacionales.

Y recibió además numerosos reconocimientos y distinciones, entre la que destacamos la Gran Cruz Alfonso X el Sabio, Gran Cruz de Honor de oro de la Sanidad Madrileña, Premio Nacional Cultura VIVA, Médico del año 2008, Medalla de Oro de la Universidad Complutense de Madrid 2002. Fue académico de Honor de la Academia Médico – Quirúrgica de España, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina y Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias.

Para el ingreso en la RANME su discurso de ingreso, que tuvo lugar el 27 de abril de 2004 tras el fallecimiento del Prof. Botella, y que versó sobre “el cáncer de ovario”, le contestó el profesor José Antonio Clavero, que destacaba al final su carácter enérgico y batallador, su gran capacidad de sacrificio y su gran abnegación en el trabajo.

Para el ingreso en la RACVE su discurso fue leído el 26 de marzo de 2012, verso sobre” la cesárea” y le contestó el Prof. Guillermo Suárez Fernández, que manifestaba su sorpresa al enterarse que el Prof.

Escudero hubiera tenido una estrecha y simpática relación de juventud con el veterinario de Atienza, al que acompañaba cuando este recibía el pago de la iguala en especie por cuartales de trigo o avena y a veces de lentejas. El Prof. Suárez decía conocer muy de cerca ese mundo, ya que inició su ejercicio profesional como Inspector Municipal veterinario, que era como se conocía entonces a los hoy denominados Veterinarios Titulares.

También comenta el profesor Suárez que ese mundo desapareció hace mucho tiempo y de forma casi repentina, porque el ganado de labranza, bueyes y ganado vacuno, caballar y mular fue sustituido por el tractor y la rápida mecanización del campo, lo que provocó una gran crisis profesional hasta el punto que las cuatro Facultades de Veterinaria que existían entonces quedaron semivacías. Sin embargo, la profesión se reinventó de nuevo apareciendo los veterinarios en las empresas agroalimentarias, las centrales lecheras, los mataderos y las empresas de alimentación animal y piensos compuestos.

Comentaba también el profesor Suárez como tenía presentes las cesáreas en las vacas donde la infección post operatoria suponía precisamente la gran amenaza, como lo habían sido las fiebres puerperales en la mujer durante el siglo XIX por la inexistencia de higiene en las maternidades de entonces, que propiciaba la transmisión de los organismos infecciosos.

Es de destacar la enorme importancia que tuvo la aportación de Ignaz Semmelweis, médico húngaro afincado en Austria, que determinó que las infecciones puerperales se debían a la falta de higiene en las manos de los médicos y que podían evitarse simplemente lavándose las manos entre paciente y paciente. Desgraciadamente sus teorías no fueron aceptadas al principio por sus colegas, hasta el punto que el Dr. Semmelweis fue expulsado de los hospitales y acabó su vida de manera miserable, enfermo y recluido en un manicomio. No sería hasta después de que Pasteur definiera con precisión la etiología de las fiebres puerperales, cuando en la Academia de Ciencias de París, se apoyaron de forma evidente las indicaciones de Semmelweis para acabar con las fiebres puerperales y se adoptaron sus métodos para evitarlas.

MANUEL ESCUDERO COMO PERSONA

Según destacaba el Prof. José Antonio Clavero Núñez en su discurso de contestación a su ingreso en la Real Academia Nacional de

Medicina, el Prof. Manuel Escudero fue un gran amigo de sus compañeros de trabajo incluso cuando estos eran sus subordinados. Era un amigo entrañable de todos los ginecólogos de España, hasta el punto de establecer puentes entre las distintas escuelas y hospitales. De hecho, consiguió coordinar de manera efectiva como dice el profesor Vidart las distintas escuelas de Ginecología existentes en España: Era gran amigo del profesor Usandizaga de la Autónoma de Madrid, del profesor Bonilla de Valencia y del profesor Abad de Murcia. De hecho, entre algunos de estos y el Dr. Parache formaron la sociedad Hispano Alemana de Ginecología, de la que llegó a ser presidente el profesor Escudero y organizaban reuniones científicas en España y en Alemania, que aparte de su contenido médico servían también para hacer excursiones a lugares interesantes como Berlín, Múnich o la Selva Negra o sus equivalentes en España.

Era además un padrazo ejemplar, que así ejercía sobre sus 6 hijos. Su esposa, Teresa Navarrete fue siempre una gran compañera de vida, que le acompañó en todo momento tanto en sus alegrías como en sus penas aceptando de buen grado los sacrificios unidos a la carrera universitaria, como el hecho de tener que desplazarse con toda la familia a Valladolid durante unos años.

Como compañero suyo que he sido muchos años en el claustro de profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, como compañero en la Real Academia Nacional de Medicina y también en esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, he cumplido con agrado el triste deber de glosar hoy su trayectoria vital.

Aprovecho ahora para transmitir las condolencias de esta Real Academia de Ciencias Veterinarias a toda su familia. Descanse en paz el Profesor Manuel Escudero.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMO. SR. DR. D.
MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

5 de febrero de 2024

INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. DR. D.
JUAN LUIS TAMARGO MENÉNDEZ
Académico de Número de la RACVE

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias,

Excmos. Sras. y Sres. Académicos, Autoridades,

Esposa e hijos del Prof. D. Manuel Escudero Fernández,

Señoras y Señores.

Querría que mis primeras palabras sirvieran para expresar mi agradecimiento a la Junta Directiva de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España por haberme concedido el honor de ocupar esta tribuna en la solemne sesión necrológica que celebramos en recuerdo del Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, que fue Académico

numerario de esta Corporación, catedrático y excelente médico e investigador. Aunque voy a tratar de que esta presentación sea lo más objetiva posible, he de confesarles que voy a glosar la figura de un amigo al que guardaré siempre en mi memoria.

El Prof. Dr. D. Manuel Escudero Fernández nació en Madrid, el 10 de octubre de 1933. En 1951 inició los estudios de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid (UCM). En los primeros años de su Licenciatura fue alumno interno en las cátedras de Anatomía con el profesor D. Daniel Mezquita Moreno y de Fisiología, con el profesor D. José María del Corral. Posteriormente, ingresó como alumno interno por oposición en el Servicio de Obstetricia y Ginecología que dirigía, en el Viejo Caserón de Mesón de Paredes, el Prof. José Botella Llusía, a quien consideró como su auténtico maestro. Allí completó su formación anatomopatológica de la mano del Dr. Francisco Nogales Ortiz. En 1961 alcanzó por oposición el puesto de médico interno y de profesor ayudante de clases prácticas y en 1966 obtuvo el grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la UCM tras la presentación y defensa de la tesis titulada *“Diagnóstico citológico por aspiración endometrial de hiperplasias y adenocarcinoma de endometrio”*, dirigida por el Prof. Botella Llusía. En 1970 alcanza por oposición la plaza de profesor adjunto de Obstetricia y Ginecología, pasando en 1974 a Profesor Titular de dicha asignatura. En 1975 ganó por oposición la plaza de profesor agregado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valladolid, donde fue encargado de cátedra y Jefe de Servicio. En 1978 se volvió a Madrid, ocupando sucesivamente la cátedra de la misma disciplina en la Facultad de Medicina de la UCM (1983) y la jefatura del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos (1986), siendo el más digno continuador de la obra de su maestro hasta la fecha de su jubilación en 2004. Es importante señalar que en 1990 el Prof. Escudero consiguió reunificar de forma consensuada los Servicios de Ginecología y Obstetricia de dicho hospital, una excelente muestra de su talante conciliador, tacto y delicadeza, así como de su indudable liderazgo.

El Prof. Escudero completó su formación en centros internacionales de gran prestigio, como el Karolinska Institutet de Estocolmo, las clínicas de Ingiulla de Florencia y Roma, Hillemanns en Friburgo (Alemania), la Frauenklinik de la Universidad de Múnich y la Charité de Berlín, entre otras. Profesional profundamente estudioso y trabajador, el Prof. Escudero se presentó a un total de dieciocho oposiciones y

concursos a plazas de la especialidad, alcanzando en todas ellas la plaza a la que optaba y en 8, el número 1.

Durante su dilatada carrera, el Prof. Escudero se consolidó como un gran clínico y experto cirujano y desarrolló una muy relevante actividad docente e investigadora, médica y quirúrgica en la sanidad pública desde su atalaya del Hospital Clínico San Carlos. Fue autor de más de 300 trabajos en libros y revistas españolas y extranjeras y presentó numerosas ponencias y comunicaciones en congresos y reuniones nacionales e internacionales. Destacaría sus estudios sobre citología vaginal, mecanismo de acción de esteroides sexuales, esterilidad e infertilidad humanas, diagnóstico por ultrasonidos, medicina perinatal y aplicación de láser en ginecología y oncología ginecológica. Su papel relevante en la introducción de la cirugía laparoscópica es otro de sus grandes aciertos. Además, dirigió cuarenta y siete Tesis Doctorales y sesenta y cinco Memorias de Licenciatura con la máxima calificación y fue investigador principal de varios proyectos de investigación financiados por el Fondo de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III y la Comunidad Autónoma de Madrid. Además, participó como miembro del Comité Científico en numerosas revistas de la especialidad, siendo director coordinador de "El libro del año" de Ginecología durante cinco ediciones, director de la revista Acta Ginecológica y subdirector de la revista Actualidad Obstétrica Ginecológica.

El Prof. Escudero fue un hombre de gran personalidad, defensor de la familia y de profundas convicciones éticas y morales que reconocía que había imbuído su madre, de la que afirmaba "había aprendido todo". A título personal mi conocimiento del Prof. Escudero vino marcado por la proximidad académica en la Facultad de Medicina de la UCM y por haber atendido los embarazos y partos de mi esposa, a la que siempre que nos veíamos recordaba mientras esbozaba una sonrisa con un ¿"cómo está mi paciente"? Ambas circunstancias me permiten dar testimonio de su extraordinaria dedicación de la Universidad y al Sistema Nacional de Salud y constatar su bonhomía, caballerosidad, lealtad a su maestro y escuela y fácil y agradable trato pues tenía el don de la proximidad que invadía a todos los que le rodeaban. Fue maestro por vocación y sus amplios conocimientos de la especialidad los enseñó con generosidad, siendo un excelente docente.

En 1990 recibió el Premio de la Real Academia Nacional de Medicina (RANM) que conllevaba el nombramiento de Académico

Correspondiente de dicha Corporación. Posteriormente, el 17 de abril de 2004, leyó su discurso de ingreso titulado **"Cáncer de ovario. Factores pronóstico y expectativas de futuro", que fue contestado por el Académico Prof. José Antonio Clavero Núñez**, catedrático de Obstetricia y Ginecología la UCM, pasando a ocupar el sillón número 5 (Ginecología) como Académico de Número de la RANM previamente ocupado por el Prof. Botella Llusía. Entre 2006 y 2010 ejerció como Contador de la RANM, donde también fue director del Boletín siendo nombrado Vicepresidente de dicha Corporación en 2012. También en 2012 fue nombrado Académico de Número de la Real Academia Nacional de Ciencias Veterinarias, donde ocupó la medalla nº 35, adscrita a la Sección 2ª, Medicina Veterinaria.

A lo largo de su carrera profesional el Prof. Escudero ocupó diversos cargos institucionales, tales como Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología para Postgraduados y Director de la Escuela de Matronas. Fue presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Obstetricia y Ginecología, Vicepresidente de la Sociedad Española de Fertilidad y de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, así como Presidente y Presidente de Honor de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Madrid. También fue Académico de Honor de la Academia Médico-Quirúrgica de España y miembro de Honor y Presidente de la Sociedad Hispano-Alemana de Ginecología (2002). El Prof. Escudero recibió la Medalla de la Universidad Complutense de Madrid (2002) y estaba en posesión de la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio (2003), la Cruz de Oro de la Sanidad Madrileña y el Premio Nacional ‘Cultura Viva’ Médico del Año en 2008.

Tristemente, el 24 de septiembre de 2023 conocimos el fallecimiento de nuestro compañero y amigo. Mis más sentidas condolencias a su esposa e hijos. Descanse en paz tan eminente ginecólogo, reconocido maestro, excelente persona y amigo.

En nombre de todos los compañeros de esta Real Academia Nacional de Ciencias Veterinarias despido con respeto, admiración y afecto mirando al cielo al Prof. D. Manuel Escudero Fernández quien ya ha alcanzado la inmortalidad.

He dicho.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMO. SR. DR. D.
MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

5 de febrero de 2024

INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. DR. D.
ARTURO RAMÓN ANADÓN NAVARRO
Académico de Número y Presidente de la RACVE

Excmas. Sras. Académicas,

Excmos. Sres. Académicos,

Señora viuda, hijos y familiares del Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Señoras y Señores.

En primer lugar, quiero agradecer a la Real Academia y a su Junta de Gobierno el encargo de la no fácil misión de honrar la memoria del que ha sido nuestro compañero académico **Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández**, fallecido recientemente (24 de septiembre) a los 89 años de edad. Tuve la suerte de conocer al Profesor Manuel Escudero Fernández de la mano de nuestro Académico de Número el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández y catedrático emérito de

Microbiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. El Dr. Manuel Escudero Fernández era muy conocido por los Doctores Guillermo Suárez Fernández, Félix Pérez y Pérez, Bernabé Sanz Pérez y Antonio R. Martínez, todos veterinarios que viven en la “Residencia de Profesores”, conocida como la “profesorera” de la calle Isaac Peral de Madrid, que comprende tres bloques de dos unidades cada uno levantados junto al Pabellón de Gobierno, en la zona más próxima a la ciudad sobre los terrenos del antiguo Asilo de San Bernardino y rodeados de jardines. Sus edificios tienen un estilo arquitectónico racionalista. En la “profesorera” han convivido prestigiosos profesores universitarios de distintas ramas del saber (es decir, ciencias sociales y jurídicas, técnicas, humanidades, ciencias experimentales y ciencias de la salud), donde encontró un buen ambiente que fomentaba la expresión sincera de ideas y sentimientos, y como no a estar presente en distintas Reales Academias.

El Dr. Manuel Escudero Fernández nació en Madrid, el 10 de octubre de 1933. Comenzó la carrera de Medicina en el año 1951 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid. En los cursos de asignaturas preclínicas de la carrera de Medicina fue alumno interno de la cátedra de Fisiología con el Prof. Corral y de la cátedra de Anatomía con el Prof. Mezquita. Al comenzar los cursos con asignaturas clínicas tuvo la inmensa suerte de unirse al Prof. José Botella Llusía, catedrático de universidad, creador de una gran escuela de Obstetricia y Ginecología, académico de número y presidente de la Real Academia de Medicina (hoy Real Academia Nacional de Medicina de España), Presidente de honor de la Real Academia de Medicina, Rector de la Universidad Complutense de Madrid y primer presidente de la Sociedad Española de Fertilidad. Con el Dr. José Botella fue alumno interno al cursar la asignatura de Obstetricia y Ginecología en el año 1954, permaneciendo a su lado hasta su fallecimiento. El Dr. José Botella le dirigió su tesis doctoral obteniendo el título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid en el año 1966; con él estuvo trabajando casi 50 años y con su consejo y singular ayuda se formó muy bien en esta especialidad en el campo de la clínica e investigación. El Prof. José Botella le dejó la impronta humanística de la medicina, y le estimuló y ayudó gracias al esfuerzo que el Dr. Escudero puso, en su ascenso en todos los puestos docentes y asistenciales, a través de la dotación de plazas vinculadas, hasta llegar a su jubilación. Fue Profesor Titular de Universidad del área de conocimiento “Obstetricia y Ginecología” en la Universidad Complutense (1962-74), Profesor Agregado del área de conocimiento de “Obstetricia y Ginecología” en las Universidades de

Valladolid y Complutense de Madrid (1975-83) y finalmente Catedrático del área de conocimiento de “Obstetricia y Ginecología” de la Universidad Complutense de Madrid (1983-2004), es decir ejerciendo durante 21 años. El Dr. Manuel Escudero sucedió como catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid (1983) al Dr. José Botella, fallecido en 2002. El Dr. Escudero ha sido Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología para Postgraduados (1983-2002), Director de la Escuela de Matronas y Jefe de Departamento asistencial del Hospital Clínico de San Carlos, y a la vez Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (1986-2004), cargos que desempeñó hasta su jubilación. Por su magisterio en las aulas de la Facultad de Medicina y por su destacada labor de investigación y de gestión sanitaria y asesoramiento fue nombrado de por vida “Profesor Emérito de la UCM”.

El Dr. Manuel Escudero es autor de más de 260 publicaciones en libros y revistas españolas y extranjeras, y miembro del Comité Científico de numerosas revistas de su especialidad, así como Director de la revista "*Acta Obstetricia et Gynecologia*". Fue miembro de diversas instituciones científicas nacionales e internacionales, vicepresidente de las Sociedades Españolas de Fertilidad y de Ginecología y Obstetricia. De la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia fue Presidente y de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Madrid fue Presidente de Honor. Miembro de Honor y Presidente de la Sociedad Hispano-Alemana de Ginecología. Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Obstetricia y Ginecología. Está en posesión de numerosos premios y distinciones como la Medalla de la Universidad Complutense (2002), y la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio (2003).

Académico Correspondiente por Premio de la Real Academia Nacional de Medicina (1990) y Académico de Número (2004), ocupando el sillón nº 5 dedicado a la Ginecología (el mismo sillón que ocupó el Prof. José Botella Llusía). Su discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina se tituló "Cáncer de ovario. Factores pronóstico y expectativas de futuro", lo leyó el 27 de abril del mencionado año. En la RANME ocupó el cargo de vicepresidente (2016-2020) y previamente el cargo de Director del Boletín de la RANM (2009). Fue también Académico de Honor de la Academia Médico-Quirúrgica de España.

Ingresó en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España (RACVE) avalada su solicitud por los académicos de número los Profe-

sores Dr. Félix Pérez y Pérez, Dr. Guillermo Suárez Fernández y Dr. Eduardo Respaldiza Cardeñosa. Relevó en la medalla al Excmo. Sr. D. José María Tarazona Vilas. En el discurso de entrada dijo “Contar con el apoyo de estos padrinos, además de satisfacerme, me compromete y me estimula”. El discurso fue contestado por el Dr. Guillermo Suárez Fernández, que dijo “Ya hace muchos años que tenemos una fraternal, muy sincera y cercana amistad. Le tengo una admiración muy especial por su hombría de bien y su excelente trayectoria universitaria y académica”, por lo que evocar su figura no me ha sido fácil.

Nuestra relación en la época en que fue Académico de Número de nuestra institución fue intensa hasta que paso a la situación de Supernumerario, en la que dejamos de convivir esta relación de las sesiones presenciales por encontrarse mal de salud. Su plaza en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España la ocupó el Prof. Fernández-Tresguerres, quien acaba de intervenir en esta sesión *in memoriam*. Hasta que pudo, la vida del Dr. Escudero giraba entre el Hospital Clínico y las dos Reales Academias que le retroalimentaban. La verdad es que fue un excelente amigo y compañero en busca siempre de colaborar con nuestra Real Academia. Cuando ingresó en la Real Academia ya estaba jubilado en la Catedra de Obstetricia y Ginecología. Eligió un tema de transcendencia para la medicina humana y animal “La cesárea en la actualidad”, que como se sabe es un procedimiento quirúrgico habitual que se puede realizar en situaciones de urgencia o de manera programada. Eligió este tema quizás porque su padre D. Bonifacio Escudero López era médico rural de Congostrina perteneciente al partido judicial de Atienza (Guadalajara), porque conocía mucho al veterinario titular y por ser un tema perteneciente a la medicina comparada. A D. Bonifacio, por ser médico rural le gustaba el campo y la ganadería, amor que supo transmitir a su hijo Manuel. Su madre D.^a María Ángeles Fernández era maestra nacional, fue su primera profesora cuando inició sus estudios primarios, por lo que le creó impronta; le dio muy buena educación y le enseñó bien a entender la cultura del esfuerzo y el respeto a los demás y a actuar con ética y moralidad, muy importante en la conducta de las personas.

Con estos antecedentes y trayectoria académica y profesional se puede comprender el gran dolor y tristeza que me produjo su fallecimiento, y debo de decir que siempre estará en mi memoria y con certeza en la historia de esta Real Academia. Jamás vi en él un mal gesto, una mala contestación o un desprecio. Además de ser un trabajador incansable fue un magnífico compañero, un gran maestro y un entraña-

ble amigo, y como persona de una calidad humana sensacional. Era generoso, esencialmente bondadoso y ecuánime, sin maldad y sin rencor.

El Dr. Manuel Escudero no planteaba problemas, siempre estaba dispuesto a escuchar y a ayudar al que lo necesitaba, practicaba los proverbios de San Agustín: “Si precisas una mano, recuerda que yo tengo dos”, “Si quieres conocer a una persona, no le preguntes lo que piensa sino lo que ama”, y “La soberbia no es grandeza sino hinchazón; y lo que está hinchado parece grande pero no está sano”, así como decía Santo Tomás sobre la caridad: “El amor reviste de gran dignidad al hombre”. El Dr. Escudero deja en mí el recuerdo de un hombre de sólidas y profundas convicciones, muy afable y cercano, y además profundo en sus buenos pensamientos, reflexiones y opiniones.

Quiero terminar mi intervención manifestando en nombre de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España y en el mío propio, el más profundo pesar por la pérdida de un Académico de Número tan respetable y querido por todos.

Aprovecho para transmitir a su esposa D.^a Teresa Navarrete y sus hijos Marta, Manuel, Pablo, Paloma, Fernando y Javier, y a toda su familia, nuestras más sentidas condolencias por su pérdida, pero nos deja el recuerdo de ese carácter amable e inasequible al desánimo, el de su perseverancia y su gran capacidad de trabajo.

Gracias por su atención.

He dicho.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMA. SRA. DRA. D.^a
MAGDALENA GÁLVEZ MORROS

28 de octubre de 2024

INTERVENCIÓN DE LA EXCMA. SRA. DRA. D.^a
ANA ADELA PÉREZ FUENTES
Académica de Número de la RACVE

Excelentísimos Señores Académicos,

Excelentísimas Señoras Académicas,

Señores y Señoras,

En primer lugar, quiero agradecer a la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, la amabilidad que han tenido al invitarme a participar en esta sesión necrológica dedicada a la Excma. Sra. D^a Magdalena Gálvez Morros, insigne académica de número de esta Real Academia, Medalla 45 de la Sección Ciencias Básicas.

Para mí, es un momento de tristeza, pero a la vez de satisfacción y gratitud, por rendir homenaje una de las más prestigiosas académicas

de esta Real Academia, que fue mi profesora y a la que me unía una entrañable amistad.

Fue un referente para las mujeres, al ser una pionera promoviendo la inclusión de la mujer en el ámbito académico.

Me gustaría hacer referencia a que hay personas que pueden perderse en su carrera y olvidar la importancia de los lazos familiares, la Dra. Gálvez siempre tenía presente a su familia, a la que adoraba, especialmente a su queridísimo marido Baldo, Doctor en Ciencias Químicas y sus tres hijos Malena odontóloga, Marta abogada y Daniel que estudió Veterinaria, para alegría de su madre.

Me han encomendado hacer una breve exposición de su trayectoria profesional, pero su extensísimo currículum podría llevarnos horas, por ello intentaré relacionar los méritos profesionales más relevantes.

Magdalena Gálvez era Doctora en Veterinaria con la calificación de sobresaliente cum laude, Premio Extraordinario del Doctorado, pero además era Licenciada en Ciencias Químicas.

Otras titulaciones que obtuvo fueron las siguientes:

Especialista en Cromatografía. Especialista en Análisis Clínicos y Diplomada en "Química Terapéutica".

Entre los méritos y distinciones que le fueron concedida a lo largo de su carrera citare las siguientes:

- 6 quinquenios de docencia y 4 sexenios de investigación acreditados por la Comisión Nacional de Evaluación Científica.
- Medalla de Oro al Mérito Universitario en la Universidad Complutense.
- Medalla de Oro y Brillantes del Colegio Oficial de Químicos de Madrid.
- Miembro honorario de la “Bulgarian Society for Parasitology” perteneciente a la Academia de Ciencias de Bulgaria (Nombramiento de noviembre 2004).
- Miembro de la comisión WIN (Mujeres nucleares) para la revista de la Sociedad Nuclear Española.

- Miembro del Comité de Publicaciones de la revista "Experimental Pathology and Parasitology" Bulgarian Academy of Sciences. (1999-2007).
- Miembro del Comité de Publicaciones de la revista "Anales de la Real Sociedad de Química". 1982-1990.

A lo largo de su carrera, supo guiar a las generaciones de veterinarios que pasaron por sus aulas compartiendo su sabiduría con generosidad, tanto es así que además de su hijo Daniel, 2 sobrinos y 2 sobrinas nietas le dieron la alegría de graduarse en Veterinaria.

En la Universidad Complutense desempeño su actividad docente durante 50 años, y fue profesora titular hasta su jubilación.

Fue Profesora durante 31 años (1957-1988) de la asignatura de "Química" de primer curso de la licenciatura de Veterinaria de la U.C.M. En 1972 fue nombrada encargada de la cátedra de Química.

También desempeñó su actividad docente en materia de "Análisis Químico de los alimentos" en todos los cursos de "Diplomados en Zootecnia y Alimentación, especialidad Nutrición Animal" impartidos en la Facultad de Veterinaria de Madrid desde 1962 a 1969.

Profesora de la asignatura "Técnicas Instrumentales en Análisis Clínicos" organizado por el departamento de Patología Animal II.

Coordinadora de estudios de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense durante los cursos 1978-79, 1979-80, 1980-81.

Delegada de la U.C.M. para el curso de orientación universitaria durante 17 años.

Pero además de su actividad docente en la Facultad de Veterinaria, también la ejerció en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, como:

Profesora responsable de la asignatura Química y Análisis de Alimentos en las licenciaturas de Ciencias Químicas e Ingeniería Química. (2002-2005).

Profesora responsable desde 1992-2002 de la asignatura "Productos Químicos del consumo" de las licenciaturas de Ciencias Químicas e Ingeniería Química.

Profesora de la asignatura "Conocimiento básico de los productos Químicos del consumo" perteneciente a ya los citados grados 1992-1998.

Profesora del Master de Consumo de la Universidad Complutense (Facultad de C. Químicas) durante los cursos 1988-89, 1989-90 y 1990-91 de la asignatura "Conocimiento básico de los productos Químicos de consumo".

EN LA UNED

Profesora del curso "La química en la vida cotidiana". Impartido en la UNED en el programa de Formación del Profesorado, desde 2002 a 2007.

Profesora del curso "Impacto socioeconómico del petróleo". Impartido en la UNED en el programa de Formación del Profesorado, desde 2002 a 2006.

En otras Instituciones también ejerció la docencia como:

Profesor Adjunto interino de Física y Química del Instituto de Enseñanza Media de San Isidro (Madrid). 1956-1958.

Colaborador del Instituto de Investigaciones Veterinarias Sección de Química de la Alimentación (C.S.I.C.). 1959-1973.

Profesora de "Química y análisis de los alimentos" en todos los cursos de "Control de Materias Alimenticias" organizados con el patrocinio de la Hermandad Sindical de Labradores y Ganaderos desde 1967 a 1971.

La Dra. Gálvez también participó como profesora en 95 cursos de expertos, títulos propios y master organizados por la UCM, la UNED, la Real Academia de Ciencias, la Real Academia de Veterinaria, el Colegio Libre de Eméritos, el Colegio oficial de Físicos, Conserjería de la Comunidad de Madrid y Foro de la Industria Nuclear.

Sería imposible relacionar los cursos que ha dirigido y organizado, tanto en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid impartidos en la Escuela Complutense de Verano, como en el de alimentación y calidad de vida o los organizados para el Ministerio de Educación y Ciencia como el de la química en la vida diaria.

Ha participado como profesora en 95 cursos de expertos, títulos propios y máster organizados por la UCM, la UNED, la Real Acade-

mia de Ciencias, La Real Academia de Veterinaria, el Colegio Libre de Eméritos, el Colegio oficial de Físicos, Conserjería de la Comunidad de Madrid Y Foro de la Industria Nuclear.

Ha dirigido y organizado los siguientes Cursos:

- “Alimentación y calidad de vida” Departamento de Nutrición y Bromatología II de la Facultad de Farmacia de la UCM. Septiembre de 1992. Impartidos en LA ESCUELA COMPLUTENSE DE VERANO y patrocinados por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- “Los derechos de los consumidores y usuarios en materia alimentaria” Julio 2004.
- “Los derechos de los consumidores y usuarios” Julio 2003.
- “La química en la vida diaria”. Organizado por el Centro de profesores de Villaverde de Ministerio de Educación y Ciencia en 1999.

La académica también participó en los siguientes congresos científicos:

- Vicesecretaria de Comité Científico del "II Congreso Internacional de Química de la ANQUE Ciencia y Tecnología de los alimentos: Industria Alimentaria y Distribución" Burgos (20 de octubre de 1992).
- Secretaria del Comité Científico del "IX Congreso Nacional de Química de la ANQUE: Química Agrícola y Alimentaria" Sevilla (26-29 de septiembre 1993).
- Vocal del Comité Científico de 3 Congresos Internacionales.

En cuanto a las estancias en centros de investigación nacionales y extranjeros, destacaré los siguientes:

- Patronato de Biología Animal. Servicio de Fisiozootecnia. Desde 1958 hasta 1960.
- Junta de Energía Nuclear, División de Medicina y Protección. (Hoy C.I.E.M.A.T.). Desde 1957-1970 a tiempo parcial.
- Instituto de Ciencias Materiales C.S.I.C. (Sede D). Tiempo parcial 1986-1991.
- Institute National de la Recherche Agronomique. Laboratoire des Maladies Nutritionnelles. (INRA) Francia. Abril 1986.

- AFRC Institute of Food Research. Division of Nutrition and Food Quality. Norwich.Reino Unido. Noviembre 1988 y octubre 1989.
- Universidad de Londres (King College Chemistry Department). Reino Unido. Junio 1982.
- Universidad de East Anglia (Norwich) Reino Unido. Dto. de Chemical Education. Junio 1988.
- Universidad de Lovaina La Nueva Bélgica. (Dto. de Química) Junio 1989.
- Ecole Nationale de Toulouse, Laboratoire de Toxicite Biochimique et Metabolique (INRA). Francia. Junio 1989.
- Bulgarian Academy of Sciences Institute of Kinetic and catalysis. Sofia (Bulgaria) Estancia de un mes en Abril 1990.
- Bulgarian Academy of Sciences Institute of Kinetic and catalysis. Sofia (Bulgaria) Estancia de un mes en enero 1999.
- Bulgarian Academy of Sciences Institute of Pathology and Parasithology.Sofia . (Bulgaria) Estancia de quince dias en octubre 1999.
- Bulgarian Academy of Sciences Institute of Pathology and Parasithology.Sofia .(Bulgaria) Estancia de quince días en octubre 2001.
- Representante de España enviada por el C.I.E.M.A.T. en el Congreso "Cost- Benefit Aspects of Food Irradiation Processing". Organizado por I.A.E.A., F.A.O. y W.H.O. en AIX-EN-PROVENCE, Francia. Marzo (1993).

Por último, cuenta con los siguientes trabajos originales de Investigación:

- Revistas científicas nacionales e internacionales: 39
- Comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales: 57
- Libros y capítulos de libros: 10
- Patentes: 1
- Proyectos de Investigación subvencionados: 4
- Tesis dirigidas: 2

- Tesinas dirigidas: 5
- Conferencias Plenarias en Congresos u otras Instituciones Académicas: 16

En nuestra Academia, como todos recordaran, intervino brillantemente en numerosas sesiones tratando de temas como:

[Los aditivos alimentarios](#) - Conferencia 15 de junio de 2009.

[Aplicaciones de los isótopos radiactivos en la producción y conservación de alimentos](#) - Conferencia 8 de marzo de 2000

[La conservación de alimentos por radiaciones ionizantes](#) - Conferencia 1 de marzo de 1995.

Magdalena Gálvez ha dejado una huella imborrable en esta Academia, no solo por su área de especialización, sino también por ser una fuente de inspiración para todos nosotros.

Su pasión por el conocimiento y su compromiso con su profesión nos han mostrado el verdadero significado de la vocación.

En cada clase, conferencia y publicación su voz sonaba con claridad y determinación. Su equilibrio entre su vida personal y profesional, le hizo mantener una vida plena y satisfactoria y su legado perdurará en nuestras acciones y en los valores que ella defendió.

Mari, he querido expresarte mi cariño y recuerdo, y el de todos los que hoy estamos en esta sesión académica. Espero que te sientas feliz al vernos reunidos en tu nombre, recordando todo lo que nos dejaste.

Descansa en paz.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMA. SRA. DRA. D.^a
MAGDALENA GÁLVEZ MORROS

28 de octubre de 2024

INTERVENCIÓN DE LA EXCMA. SRA. DRA. D.^a
MARÍA DEL CARMEN CUÉLLAR CARIÑANOS
Académica de Número y Vicesecretaria de la RACVE

Excmo. Sr. Presidente,

Excelentísimos Señores Académicos,

Excelentísimas Señoras Académicas,

Querida familia. Amigos. Señoras y señores.

No es tarea fácil hablar de una persona que fue mi profesora en la Facultad de Veterinaria cuando yo era estudiante, porque debo reconocer que me impone, por el respeto que siempre tiene un alumno por su maestro.

Después de la exhaustiva exposición anterior de la Dra. Ana Pérez, en la que ha detallado su trayectoria profesional y académica, me

gustaría en primer lugar resaltar y destacar el papel relevante de la Dra. Gálvez como mujer en la contribución a la difusión de las ciencias veterinarias, por haber sido una de las primeras mujeres universitarias, docentes, doctoras e investigadoras de la Universidad Complutense de Madrid.

Hoy afortunadamente todo esto lo consideramos normal, pero en aquella época no era habitual que una mujer fuera veterinaria y química y además docente en una Universidad. **Fue la primera mujer profesora de la Facultad de Veterinaria de Madrid.**

Hoy hablamos aquí de una verdadera pionera, cuya impagable dedicación abrió el camino a todas las mujeres que hemos ido después. Rompió un verdadero techo de cristal y créanme que el cristal debió ser especialmente duro en aquellos tiempos.

Gracias a su esfuerzo y empeño muchas mujeres se sintieron y se sienten hoy inspiradas a seguir carreras en campos científicos y profesionales que en su momento parecían inalcanzables. Formará parte de ese grupo de mujeres que formaron a otras mujeres, transformando la percepción de ser mujer y veterinaria.

Fue docente durante 50 años, durante los cuales la Dra. Gálvez siempre afirmó que se sintió muy feliz, porque recibió el cariño de los alumnos y la amistad de los compañeros que tuvieron la suerte de trabajar con ella.

Los alumnos sabemos cuándo un profesor está disfrutando al desempeñar su trabajo, y en su caso, eso se percibía claramente. Más allá de los conocimientos académicos que nos transmitía, lo hacía como era su persona, cálida y cercana, interesándose siempre por la evolución de sus alumnos. No solo era importante lo que nos transmitía sino como lo hacía.

Ese cariño y dedicación a los alumnos fue acompañado de reciprocidad y tanto es así, que la tuna de la Facultad de Veterinaria la eligió su madrina.

A nivel familiar, yo tuve la fortuna de oír hablar mucho de ella en mi casa. Fue amiga y compañera de mi padre en la Facultad de Veterinaria, el ya fallecido Académico de Número de esta Real Academia el Dr. Don Leopoldo Cuéllar Carrasco. Para nosotros era “Mari Gálvez”.

Él siempre hablaba de ella en reuniones familiares con mucho afecto y nos compartía anécdotas vividas.

Siempre ávida de conocimiento, terminó dos 2 licenciaturas, pero la química siempre estuvo muy presente en su vida, no solo en el ámbito profesional sino también en su faceta personal, contrayendo matrimonio con el destacado químico D. Baldomero López Pérez, que fue su compañero durante muchos años. Juntos han dado lugar a una nueva generación de químicos.

Los hijos y nietos habéis tenido la gran fortuna de contar con ellos y con sus valiosas enseñanzas. Su dedicación y ejemplo deben ser un verdadero regalo. **Yo lo sé cómo alumna que fui de los dos** y en vuestro caso doblemente, como hijos y nietos.

Hoy estamos aquí para despedir a la Dra. Gálvez, pero todos sabemos que su legado continuará con nosotros. En lo personal, no quiero dejar de manifestar mi agradecimiento y profundo respeto y admiración a la persona que un día me enseñó química y veterinaria, y que ha guiado a generaciones de estudiantes.

Siempre la recordaremos por su labor académica y su vocación docente y yo personalmente por haber tenido la gran fortuna y privilegio de conocerla y aprender con ella.

Descanse en paz.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMA. SRA. DRA. D.^a
MAGDALENA GÁLVEZ MORROS

28 de octubre de 2024

INTERVENCIÓN DEL SR. D.
DANIEL LÓPEZ GÁLVEZ

Hijo de la Excma. Sra. D.^a Magdalena Gálvez Morros

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia, excelentísimos señoras y señores Académicos, queridas hermanas, tías, hijos y sobrinos y queridos amigos y compañeros, señoras y señores.

En primer lugar, quiero expresar en nombre de toda la familia, y en especial de mis hermanas y mío, nuestro profundo agradecimiento a la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

Desde el respeto y admiración que nuestros padres nos inculcaron por el mundo científico, siempre hemos estado convencidos del extraordinario papel de instituciones como esta Academia en la búsqueda de nuevos horizontes y construcción de una sociedad mejor.

Por ello, aquel 15 de junio de 2009 compartimos el orgullo y gratitud que para nuestra madre supuso tomar posesión como académico de número y desde entonces, no hemos dejado de agradecer la oportunidad que le dieron de seguir dedicándose hasta su muerte a mejorar la vida de los demás.

En los últimos años nos preguntábamos cómo con tantos achaques, e incluso ya al final sin poder ponerse en pie, era para ella primordial acudir a su cita de los lunes con la Academia, ahora entendemos que esta también era su casa y, como ocurría con el domicilio familiar, no podía descuidarla.

Mucha gente en esta sala conoce mejor que yo la trayectoria profesional de mi madre, por lo que voy a limitarme a intentar resumir brevemente como fue su otra vida, la que consagró a sus familiares y amigos, con más pasión si cabe que la que dedicó a su dilatada carrera de Veterinaria y Química.

En una de las fotos que tenemos de nuestra madre cuando era joven, aparece como única mujer entre un montón de jóvenes trajeados, sus compañeros de facultad, y un montón de motocicletas vespa tan de aquella época. Ya por entonces era una pionera abriendo camino en un mundo de hombres y demostrando que el esfuerzo y la dedicación pueden con todas las barreras.

En poco tiempo ya sólo había una vespa en su vida, aquella a la que le invitó mi padre a subir bajo la atenta mirada de mis abuelos “Mamá Juana” y “Don Nicanor”, al que algunos de ustedes recordarán porque también él dedicó su vida a la enseñanza en la Facultad de Veterinaria. Ambos tejieron el carácter de nuestra madre de mujer generosa y tenaz luchadora.

Y aquellos dos jóvenes, Baldo y Mary, llegaron tan lejos que aparcaron en Tenesse, donde estuvieron tres años cimentando lo que sería una relación de más de 60 años de mutua admiración, respeto y amor, compartiendo una vida fervientemente dedicada a la ciencia.

De Estados Unidos mi madre se trajo fundamentalmente tres cosas: la más importante; mi hermana Marta, la segunda; el absoluto convencimiento de que había nacido para enseñar y, por último; una succulenta receta de pavo de acción de gracias que no hemos dejado de disfrutar en todas las navidades de nuestra vida.

Poco tiempo después nací yo, y unos años después mi hermana Malena, a la que algo más tarde apodaron cariñosamente “Pile”, en lo que supone una sorprendente demostración de su capacidad para conjugar la vida laboral y familiar, ya que Pile proviene del Pireno, un hidrocarburo aromático que ambos utilizaban en sus respectivos proyectos de investigación de aquel tiempo. Una vez más, mi madre, esta vez junto con mi padre, volvía a ser pionera.

Y es que, aunque incansable trabajadora, siempre tuvo el tiempo que le requirió su familia, no solo sus hijos, sino también sus hermanos, primos, cuñados, sobrinos y nietos, sabiendo mantener el vínculo entre todos ellos, compartiendo vacaciones y juntándonos en las fechas señaladas, escuchando problemas y dando sabios consejos de forma que, casi sin darnos cuenta, aprendimos de ella a disfrutar de la vida y abordarla apasionadamente.

No se me ocurre mejor manera de demostrar la dedicación de mi madre hacia su familia que contar como fue la primera vez que lloré su muerte, algunos días después de ocurrir esta, cuando al volver a su casa y abrir la nevera descubrí que allí estaba, como siempre desde que soy capaz de recordar, la ristra de chorizo de Cantimpalo que nunca dejó de comprar para nosotros, aunque ya hacía muchos años que habíamos dejado de vivir en aquella casa. Ella ni siquiera lo probaba, pero bien que se preocupaba en recordarnos si íbamos a hacer la compra: *“Que te lo den blandito, que si está duro, no os gusta”*.

Rompí a llorar al darme cuenta de que estaba ante una muestra más de su devoción por complacernos, que había estado siempre ahí y que yo había disfrutado y compartido tantas tardes con familiares y amigos.

Así fue el amor de nuestra madre, siempre presente y siempre dispuesto para su familia, incluso cuando el dolor era insoportable, incluso cuando ya no podía moverse, e incluso después de muerta.

Pero nuestra madre no sólo se entregó a su familia y a corregir aquella canción que le compuso la Tuna de Veterinaria, demostrando a los más escépticos que ordenar los orbitales, sí que tiene que ver con animales, y que conocer la fenoltaleína, sí que ayuda a que te pongan las gallinas, también hubo un hueco para sus innumerables amigos.

Muchas veces he repetido que nuestra madre era, ante todo, profesora, y en este aspecto de su vida tampoco nos iba a defraudar.

Disfrutaba jugando a las cartas, pero disfrutaba aún más organizando campeonatos de mus o de bridge para el grupo de amigos. Le encantaba viajar, pero le divertía mucho más planear viajes, elegir destinos, elaborar itinerarios y convocar participantes. Si algo le gustaba, más le apasionaba enseñarlo y compartirlo para que los demás también lo disfrutasen.

E inmersa en este afán acabó presidiendo la Asociación de Antiguos Alumnos y Amigos de la Universidad Complutense de Madrid desde su fundación hasta que no le dieron las fuerzas; más alumnos, más amigos, más gente a la que enseñar algo, ¡Dios mío!, ¡Qué impresionante vocación!

Así vivió nuestra madre, volcada hacia los demás, concentrada en aportar su granito de arena para que la vida de los demás fuera más amable y más feliz, en definitiva, y utilizando sus mismas palabras, - *para que la vida nos llegara blandita, que de venir dura, no nos iba a gustar* -.

Quiero expresar nuevamente nuestro agradecimiento a la Academia por este acto, sabemos que su cariño y su recuerdo, así como el de todos los presentes, contribuyen a que la muerte de nuestra madre no haya sido un punto final en su historia.

De todo corazón, muchas gracias.

SESIÓN *IN MEMORIAM*
EXCMA. SRA. DRA. D.^a
MAGDALENA GÁLVEZ MORROS

28 de octubre de 2024

INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. DR. D.
ARTURO RAMÓN ANADÓN NAVARRO
Académico de Número y Presidente de la RACVE

Excmas. Sras. Académicas,

Excmos. Sres. Académicos,

Señoras y Señores, familiares.

Como Académico de Número y Presidente de la corporación, antes de clausurar este acto *in memoriam* de la Excma. Sra. D.^a María Magdalena Gálvez Morros (1935-2024), quiero expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia y reconocer la deferencia para glosar mi afecto y admiración por la Excma. Sra. D.^a María Magdalena Gálvez Morros, insigne académica de número, medalla nº 45 de la Sección 1^a “Ciencias Básicas”, sección de la que fue Presidenta durante 4 años, por lo que me gustaría dedicar un breve enco-

mio a su persona, que se entregó con todo entusiasmo y dedicación a nuestra institución.

La Dra. Magdalena Gálvez ingresó en esta nuestra noble y entrañable Real Academia de Ciencias Veterinarias de España el 15 de septiembre de 2009 y falleció a los 89 años de edad en Madrid el pasado 27 de mayo del presente año, después de una larga enfermedad.

Más allá de ser la sesión necrológica un acto protocolario de las Reales Academias, para mi hoy es un día de desconsuelo, pero a la vez de satisfacción y honor pues estamos honrando a una de los más dignas y respetables académicas con la que ha contado esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

La Profesora María Magdalena Gálvez Morros, nació en León en julio de 1935. Estudió las licenciaturas en Ciencias Químicas (1958) con la calificación de notable y en Veterinaria (1969) con la calificación de sobresaliente, ambas en la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Se doctoró en Veterinaria por la UCM en 1971 con la *calificación de Sobresaliente “Cum Laude”* y obtuvo el *Premio Extraordinario del Doctorado durante el curso académico 1971-72. Después obtuvo otros títulos como el de Usuario de Isótopos (por el Curso de Radioquímica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM); Especialista en Cromatografía (1972); Especialista en Análisis Clínicos (por el curso de seis meses de duración llevado a cabo en la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM, 1981), y el de Diplomada en Química Terapéutica por la UNED (curso 1984-1985), entre otros títulos.*

Magdalena Gálvez procede de una familia con gran tradición universitaria, por todos lados. Compartió la vida universitaria con su marido el Profesor Baldomero López Pérez, Catedrático de Ingeniería Química en la Universidades de Granada, Bilbao y finalmente de la UCM, y que fue Decano de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM (1994-98), Director de la Fundación General de la UCM (1998-01), Decano-Presidente del Consejo General de los Colegios Oficiales de Químicos de España, Presidente de la Asociación de Antiguos Alumnos y Amigos de la UCM (1999-2001) y Consejero del Rector de la UCM (2001-03).

La Profesora Magdalena Gálvez y sus dos hermanos recibieron de sus padres una buena formación universitaria y el sentido del deber

obteniendo brillantes carreras universitarias. Sus padres les supieron inculcar la pasión por el trabajo y el respeto y amor por los demás.

La Dra. Magdalena Gálvez Morros era hija del Prof. Nicanor Gálvez Morales, Catedrático de Química y Física en la Facultad de Veterinaria de Madrid de la Universidad de Madrid, y hermana del Prof. Juan Francisco Gálvez Morros, Catedrático de Zootecnia de la Escuela Superior de Ingenieros Agrónomos de la Universidad Politécnica de Madrid e impulsor de los estudios de Ciencia Animal en España, con el que yo tuve contacto profesional. Y a su vez era sobrina por parte materna del Dr. José Morros Sardá, Catedrático Numerario de Fisiología y Bioquímica de la Facultad de Veterinaria de Madrid (1930), Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España y de la Real Academia Nacional de Farmacia, y del Dr. Julio Morros Sardá, Catedrático de Fisiología, Alimentación e Higiene de la Universidad de Oviedo sede en León (1949).

Con la inauguración del nuevo curso académico 2021/2022 la exposición sobre *“Las primeras profesoras de la UCM”* continuó su itinerario por el campus de la Complutense hasta que la exposición llegó a la Facultad de Veterinaria. En esta ocasión se incorporó a la historia de las primeras profesoras a la Dra. Magdalena Gálvez Morros y se le homenajeó en 2023 como una de las primeras profesoras y pioneras de la docencia y de la investigación en dicha Facultad. En la Facultad de Veterinaria, Magdalena desarrolló gracias a su gran vocación universitaria una gran labor académica, comenzó como ayudante de clases prácticas, posteriormente profesora adjunta y llegó a ser profesora titular de universidad impartiendo las asignaturas de Química General y Química, y Análisis de Alimentos, así como en numerosos masters, cursos de doctorado y cursos de especialización. Fue siempre muy bien valorada por el alumnado, le mostraron siempre cariño y afecto y durante muchos años fue elegida madrina de la Tuna de la Facultad de Veterinaria.

A diferencia de las dos Académicas de Numero la Dra. M^a Carmen Cuellar y la Dra. Ana Pérez que han intervenido en este acto de reconocimiento, yo no fui discípulo de la Profesora Magdalena Gálvez Morros pero tuve que adentrarme en su vida académica pues no en vano estuve en el año 1981 en el tribunal de una plaza de Profesor Agregado de Química (a término) de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León, donde se presentó y la traté lo mejor que pude pues todos sa-

bemos lo que eran estas oposiciones con 5 ejercicios. Me reconoció mi defensa siempre con una amistad que llegó a ser inquebrantable y debo de decir que nunca me falló en su apoyo. Jamás le dije que un familiar mío, el Prof. Navarro Borrás, Catedrático de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Madrid había ayudado a su padre en la consecución de la Catedra de Universidad, aunque sospecho que no lo desconocía.

La Profesora Gálvez Morros fue Presidenta de la Asociación de Antiguos Alumnos y Amigos de la Universidad Complutense de Madrid hasta el año 2017. En esta ocupación llevó a cabo muchísimas actividades y organizó viajes en nuestro país y en el extranjero siendo una verdadera organizadora y embajadora de la UCM, pues sabía planificar con mucha anticipación y proporcionar viajes que no fueran muy costosos. Durante los viajes hacia un gran esfuerzo para agradar a los antiguos alumnos y amigos que participaban, siendo una excelente y encantadora anfitriona junto a su marido Baldomero. Cuando me comentaba sus viajes veía a trasluz un gran entusiasmo, un gran trabajo y una gran camaradería.

También fue un miembro destacado del Colegio de Químicos de Madrid, y muy activa en la Asociación “*Women in Nuclear*” por su especialidad en las aplicaciones de la energía nuclear.

COMO PERSONA

A nivel personal, Magdalena era una gran compañera y muy amiga de sus amigos. Era una compañera excepcional, disfrutaba de muchas amistades, tenía elegancia, era carismática, muy cordial y cercana y poseía un gran sentido del humor, no faltándole nunca su sonrisa característica. Y siempre dispuesta a ayudar.

En la RACVE siempre le echaremos mucho de menos, pues era una persona con una lealtad inquebrantable, respetuosa y defensora de la institución, muy cumplidora, de increíble calidez y una excelente académica con una educación exquisita, lo que le daba un porte de estima, tolerancia, profesionalidad y disponibilidad a la ayuda. A la RACVE se entregó con toda dedicación y entusiasmo. Siempre le recordaremos por su intuición moderna de la química y sus aplicaciones a la veterinaria, y por su perseverancia en su trabajo. Todos los que tuvimos la oportunidad de conocerla sabemos que fue muy respetada y valorada por sus compañeros, personal de administración y servicios de la

Universidad y estudiantes por su amplitud de conocimientos, su ética en el trabajo y por su ecuanimidad.

Magdalena fue una verdadera pionera y defensora de la ciencia, y por su doble condición de química y veterinaria tenía buena visión de futuro con excelentes proyectos.

En este acto de hoy hemos reconocido a una excelente académica que ha protagonizado parte de la historia de nuestra Real Academia y, sobre todo, nos deja su impronta y estilo personal con una vida repleta y fructífera en lo personal, académico y profesional que compartió con su compañero el Dr. Baldomero López Pérez.

Para finalizar debo señalar que el legado de la Dra. Magdalena Gálvez Morros es de rigor científico, estrategia de defensa informada y tutoría académica comprometida. Le echaremos mucho de menos, pero nunca le olvidaremos. De hecho, todos los que la conocían le querían por su increíble capacidad de mantener la amistad con muchos amigos, compañeros y familiares.

Deseo por último transmitir mi pésame y el de la Real Academia a sus familiares presentes, en especial sus hijos Marta, Daniel y Malena y nietos.

Antes de levantar la sesión desearía entregar el DIPLOMA en el que hace mención a su condición de Académico de Número de la RACVE.

MEMORIA ACTIVIDADES ACADÉMICAS CURSO 2024

ACTIVIDADES PÚBLICAS

El 15 de enero de 2024 tuvo lugar la entrega de premios de la RACVE correspondientes a la convocatoria de 2023. Los resultados fueron los siguientes:

- **XVII Premio Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid**, a D. Jesús Barbero Moyano: “Monitorización de la circulación de *Leishmania infantum* en primates no humanos en cautividad en España”.
- **X Premio Andrés Pintaluba, S.A., “Carlos Luis de Cuenca y Esteban”**, a D.^a Alba Martín González: “Ingredientes alternativos para la alimentación de ovejas de leche: brócoli y coliflor”.
- **X Premio Laboratorios Ovejero**, a D. Pedro María Alarcón-Elbal: “Fasciolosis animal en la República Dominicana: distribución, ecología e infección experimental de los moluscos hospedadores intermediarios (Gastropoda: Lymnaeidae) con aislados locales de Fasciola hepática (Trematoda: Digenea)”.
- **X Premio Fundación CESFAC “Miguel Ángel Díaz Yubero”**, a D. Jesús Méndez Batán: “Estrategias nutricionales para reducir las emisiones de amoníaco en la producción ganadera”.

- **X Premio Fundación CESFAC “Carlos de Blas Beorlegui**, a D. Carlos Barceló Seguí: *“Estudio de la distribución y papel vectorial de las moscas hematófagas de la tribu Stomoxyni (Díptera: Muscidae) en explotaciones ganaderas de Mallorca (Islas Baleares) España”*.
- **IV Premio Grupo Omega de Nutrición Animal**, a D. Antonio Magro Marroig: *“Nuevas estrategias de alimentación en cerdas ibéricas: la vitamina E y los polifenoles”*.
- **I Premio Laboratorios MEVET “Carlos Buxadé Carbó”**, a D. Manuel Toledo Castillo: *“Guía de manejo de las reproductoras y lechones para optimizar el bienestar y la sostenibilidad. Nuevas experiencias”*.

El día 22 de enero tuvo lugar la Inauguración del Curso Académico 2024 bajo la presidencia del Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, Presidente de la RACVE que pronunció unas breves palabras y cedió a continuación la palabra al Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Aparicio Tovar, Secretario General, para que hiciera una breve exposición de las actividades de la Real Academia durante el curso académico 2023.

Durante el curso académico se ha cumplido el programa previsto de conferencias, mesas redondas, sesiones *in memoriam* y otras actividades.

Así mismo, se han celebrado reuniones periódicas y extraordinarias de las cinco Secciones que integran esta Real Academia para tratar diferentes asuntos relacionados con las competencias de la Corporación.

A continuación, dio lectura al discurso de apertura del curso 2024 el Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Aparicio Tovar, Académico de Número de la RACVE, a quién le correspondía por antigüedad y que versó sobre *“Bienestar Animal y Política”*.

La clausura del acto corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Arturo Anadón Navarro, Presidente de la RACVE.

El 29 de enero ingresó como Académico de Número el Excmo. Sr. D. Ángel Salvador Velasco y pronunció su discurso de ingreso titulado *“Miguel López Martínez. Un pacificador en la Escuela Veterina-*

ria de Madrid". Su contestación corrió a cargo de la Excm. Sra. D.^a María Cinta Mañé Seró, Académica de Número y Presidenta de la Sección 5.º de la RACVE.

El 5 de febrero se celebró la Sesión *in memoriam* en recuerdo del Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Académico Supernumerario de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, fallecido el 24 de septiembre de 2023. Intervinieron el Excmo. Sr. D. Jesús Ángel Fernández-Tresguerres, Académico de Número de la RACVE, el Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez, Académico de Número de la RACVE y el Excmo. Sr. D. Arturo R. Anadón Navarro, Académico de Número y Presidente de la RACVE.

El 12 de febrero el Ilmo. Sr. D. Joaquín Brufau de Barberá, Académico de Número y Vicepresidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Catalunya y Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Catalunya, pronunció la conferencia "Aplicación de aditivos-pienso beneficios y sostenibilidad. Producción animal sostenible".

El 19 de febrero el Excmo. Sr. D. Jesús Ángel Fernández-Tresguerres Hernández, Académico de Número de la RACVE, pronunció la conferencia "Hormona de crecimiento y envejecimiento".

El 26 de febrero ingresó como Académico Correspondiente el Ilmo. Sr. D. José Enrique Jodra Trillo y pronunció su discurso de ingreso titulado "*El inicio de la inspección veterinaria de carnes en los mataderos de Madrid*". Su presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Ángel Salvador Velasco, Académico de Número de la RACVE.

El 4 de marzo pronunció la conferencia sobre "*Utilización de marcapasos en pequeños animales*" el Dr. D. Laín García Guasch, responsable del Servicio de Cardiología y Respiratorio de los hospitales IVC Evidensia, Hospital Veterinaria Molins (Barcelona) y Hospital Veterinaria del Mar (Barcelona), miembro del Servicio de Medicina Veterinaria e Investigación Terapéutica (Instituto Universitario de Investigación en Ciencias Biomédicas y Sanitarias, ULPGC).

El 11 de marzo ingresó como Académico Correspondiente el Ilmo. Sr. D. Alberto López Asenjo-García y pronunció su discurso de ingreso titulado "*La acuicultura y la economía azul: Hacia una nueva*".

dimensión". Su presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Arturo R. Anadón Navarro, Académico de Número de la RACVE.

El 18 de marzo el Dr. D. Jaume Vicent Jordá Moret, Profesor Adjunto de Epidemiología y Microbiología de la Facultad Veterinaria, Universidad Cardenal Herrera (CEU), Valencia, pronunció la conferencia "Juan Morcillo Olalla revisitado: Nuevas aportaciones a través de nuevas tecnologías".

El 15 de abril el Excmo. Sr. D. José Luis Benedito Castellote, Académico de Número de la RACVE moderó la "Mesa Redonda sobre Intrusismo en la profesión Veterinaria. Un problema antiguo", en la cual intervinieron el Sr. D. Marcos Santos Álvarez, Capitán Jefe de la Unidad de Protección de la Naturaleza (UPRONA) y el Sr. D. Juan José Jiménez Alonso, Abogado, Director de los Servicios Jurídicos del Consejo General de Colegios Veterinarios de España.

El 22 de abril el Dr. D. Ricardo Carapeto del Cuerpo Nacional Veterinario, Jefe de Área de Seguridad Ambiental, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, pronunció la conferencia "El papel del medioambiente en la difusión y transmisión de resistencias a antimicrobianos. Un desafío pendiente".

El 29 de abril ingresó como Académico Correspondiente el Ilmo. Sr. D. José Antonio Mendizabal Aizpuru y pronunció su discurso de ingreso titulado "*Avicultura y veterinaria en España. Una historia de encuentros y progresos*". Su presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. José Manuel Etxaniz Makazaga, Académico de Número de la RACVE.

El 6 de mayo el Excmo. Sr. D. Alberto Cique Moya, Académico de Número de la RACVE, pronunció la conferencia "Riesgos y amenazas de la Biotecnología".

El 13 de mayo el Excmo. Sr. D. Juan Carlos Illera del Portal, Académico de Número de la RACVE, pronunció la conferencia "Modelos animales en medicina traslacional del cáncer".

El 20 de mayo la Dra. María del Pilar Pallarés García, Responsable de la Unidades Centrales Científico-Técnicas y Jefa de la Unidad de Veterinaria del Instituto del Salud Carlos III, pronunció la conferencia "Dirección de animalarios: Un aprendizaje continuo al amparo de una sorprendente experiencia".

El 27 de mayo el Dr. D. Francisco José Sánchez Muniz, profesor Emérito de la UCM, Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México, pronunció la conferencia “Productos cárnicos funcionales en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II”.

El 3 de junio la Excm. Sra. D.^a Ascensión Marcos Sánchez, profesora de Investigación del CSIC, Directora del grupo Inmunonutrición, ICTAN-CSIC, Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, pronunció la conferencia “Influencia de la dieta en la composición de la microbiota: Consecuencias sobre la salud”.

El 10 de junio ingresaron como Académicos Correspondientes Extranjeros, la Ilma. Sra. D.^a Susana Mendoza Elvira, que pronunció su discurso de ingreso titulado “*Pleuroneumonía porcina: Estudios realizados en la FESC.*”. Su presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, Académico de Número y Presidente de la RACVE y el Ilmo. Sr. D. Orbelin Soberanis Ramos, que pronunció su discurso de ingreso titulado “*Tuberculosis por Mycobacteirum bovis en trabajadores de unidades de producción lechera en Tizayuca Hidalgo, México*”. Su presentación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Aparicio Tovar, Académico de Número y Secretario General de la RACVE.

El 24 de junio el Ilmo. Sr. D. José María de Torres Medina, presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Córdoba, Ex Director General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, pronunció la conferencia “Gestión de Crisis en Salud Pública”.

El 16 de septiembre el Excmo. Sr. D. Carlos Buxadé Carbó, Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España, Dr. Ingeniero Agrónomo (UPM), Dr. Agrar (Universidad de Kiel, RFA), Catedrático jubilado de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería Agronómica y Biociencias, UPM, pronunció la conferencia “La economía en la producción pecuaria y Bienestar Animal”.

El 23 de septiembre el Profesor Dr. D. Luis Miguel Ortega Mora, Catedrático de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la

Universidad Complutense de Madrid, pronunció la conferencia “Zoonosis de transmisión alimentaria: La infección por *Toxoplasma gondii* como paradigma del concepto “Una salud”.

El 30 de septiembre el Excmo. Sr. D. Pedro Luis Lorenzo González, Académico de Número de la RACVE, pronunció la conferencia “Cooperación veterinaria en zonas de conflicto: El programa Rocinante”.

El 7 de octubre la Dra. D.^a Rosario Bullido Gómez.Heras, Jefe de Área de Medicamentos Veterinarios Biológicos, Departamento de medicamentos veterinarios, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), pronunció la conferencia “Nuevas terapias en medicina veterinaria y novedades sobre medicamentos biológicos veterinarios (legislación y guías europeas)”.

El 14 de octubre el Profesor Dr. D. Antonio Palomo Yagüe, Swine División Manager Archer Daniels Midland Company (ADM), Profesor Asociado de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, pronunció la conferencia “Influencia de la bioseguridad y nutrición, en la salud y sostenibilidad ambiental”.

El 21 de octubre la Ilma. Sra. D.^a Beatriz Muñoz Hurtado, Subdirectora General de Sanidad Animal y Trazabilidad, Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, pronunció la conferencia “Logros de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) en los 100 años de historia (1924-2024)”.

El 28 de octubre se celebró la Sesión *in memoriam* en recuerdo de la Excma. Sra. D.^a Magdalena Gávez Morros, Académica de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, fallecida el 1 de mayo de 2024. Intervinieron la Excma. Sra. D.^a Ana Pérez Fuentes, Académica de Número de la RACVE, la Excma. Sra. D.^a María del Carmen Cuéllar Cariñanos, Académica de Número y Vicesecretaria de la RACVE, el Sr. D. Daniel López y el Excmo. Sr. D. Arturo R. Anadón Navarro, Académico de Número y Presidente de la RACVE.

El 4 de noviembre la Sra. D.^a Ana María Catalán Alcalá, Coordinadora de Área, Dirección General de Derechos de los Animales, Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030, pronunció la conferencia “Ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales. Contexto, contenido, oportunidades y retos”.

El 11 de noviembre el Profesor Dr. D. José Joaquín Cerón Magrinal, Catedrático de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Murcia, Diplomado del Colegio Europeo de Patología Clínica Veterinaria, pronunció la conferencia “Biomarcadores para evaluar salud y bienestar animal: una actualización sobre las aplicaciones de la saliva”.

El 18 de noviembre el Excmo. Sr. D. Ángel Salvador Velasco, Académico de Número de la RACVE, pronunció la conferencia “Por qué una placa conmemorativa de la primera Escuela de Veterinaria de España en el actual edificio de la Biblioteca Nacional de España”.

El 25 de noviembre la Ilma. Sra. D.^a Ana Rodríguez Castaño, Doctora en Veterinaria, Secretaria General de Recursos Agrarios y Seguridad Alimentaria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, pronunció la conferencia “Los controles sanitarios en frontera: estado del arte”.

El 2 de diciembre la Ilma. Sra. D.^a Pilar Gil Adrados, Académica Correspondiente de la RACVE, Coordinadora Autoridad de Gestión del Plan Estratégico de la Política Agraria Común (PEPAC), Consejería de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, Junta de Comunidades de Castilla la Mancha pronunció la conferencia “Ganadería extensiva y biodiversidad. Ecosistemas agrarios y naturales”.

El 16 de diciembre el Excmo. Sr. D. Enrique Alonso García, Consejero Permanente del Consejo de Estado, Presidente de la Sección Octava, pronunció la conferencia “La ganadería española ante los nuevos principios universales y europeos de sostenibilidad de sector agropecuario”.

RECONOCIMIENTOS Y DISTINCIONES

El Excmo. Sr. D. Amalio de Juana Sardón ha sido reconocido como Socio Honorífico de la Asociación del Cuerpo Nacional Veterinario (ACNV).

El Excmo. Sr. D. Elías Fernando Rodríguez Ferri, ha recibido la Medalla de la Organización Colegial Veterinaria (OCV).

El Excmo. Sr. Juan Luis Tamargo Menéndez, ha sido elegido miembro de la Academia Europea Of Clinical and Veterinary Sciences,

Editor del Handbook on Cardiovascular Therapy de la Sociedad Europea de Cardiología,

Certificate of Appreciation of the European Society of Cardiology por su participación en la redacción de las guías sobre el tratamiento de la fibrilación auricular.

El Excmo. Sr. D. Juan Vicente Tarazona Lafarga, ha sido nombrado consultor Internacional de la FAO y del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA).

El Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Aparicio Tovar ha sido nombrado Académico de Honor del Ilustre Colegio de Veterinarios de Cáceres.

La Excma. Sra. D.^a Ana Adela Pérez Fuentes, ha recibido el Premio Salud Pública en los III Premios Animal's Health.

El Excmo. Sr. D. Quintiliano Pérez Bonilla ha recibido la Medalla de Oro de la Asociación del Cuerpo Nacional Veterinario (ACNV), por su excepcional carrera profesional en la veterinaria y en la administración.

El Excmo. Sr. D. Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós, ha sido nombrado Colegiado de Honor del Ilustre Colegio Oficial de Toledo.

El. Excmo. Sr. D. José Alberto Montoya Alonso ha sido nombrado Académico de Honor de la Academia de Ciencias Veterinarias de Extremadura. Asimismo, ha recibido el Premio Albéitar 2023 en su categoría Científica.

Ha recibido el III Premio Nacional de Investigación Albéitar Francisco de la Reyna.

El Excmo. Sr. D. Antonio Arenas Casas ha sido nombrado Académico Correspondiente en Sevilla de la Real Academia de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes de Córdoba.

El Excmo. Sr. D. Pedro Luis Lorenzo González ha recibido Medalla de Honor de la Universidad Complutense de Madrid.

El Excmo. Sr. D. Francisco Gil ha recibido el Premio San Francisco de Asís del Ilustre Colegio de Veterinarios de Badajoz.

CURSOS, CONGRESOS Y OTRAS ACTIVIDADES O EVENTOS

El Excmo. Sr. D. Salvio Jiménez Pérez, en su calidad de Vicepresidente de esta Corporación ha participado en diferentes eventos, como:

- La Apertura del Curso de las Reales Academia del Instituto de España, en la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas, el 14 de octubre.
- Al 50 aniversario de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, en las Cuevas del Majuelo de Pegalajar (Jaén), el 13 de septiembre.

El Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, en su calidad de Presidente de esta Corporación ha participado en diferentes eventos, como:

- La entrega de los Premios Albéitar 2023 en Cádiz el 19 de enero. El Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Veterinarios reconoce con este galardón la excelencia, el compromiso y dedicación a la difusión, investigación y aportación en el ámbito de actuación de la profesión veterinaria.
- Al taller organizado el 20 de febrero por la Federación de Academias Europeas de Medicina (FEAM) y la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido (AMS), que reunió a un representante de casa una de las academias de la red FEAM.
- Al Acto de la 50ª Asamblea General de la Asociación del Cuerpo Nacional Veterinario (ACNV), el 15 de marzo.
- La tercera edición de la gala de premios Animal's Health, primeros galardones del ámbito nacional de la salud animal en España que se han consolidado como el evento de referencia del sector y que contó con las máximas autoridades de la salud humana y animal del país para poner en valor el enfoque “*One Health*”, el 25 de junio.
- Al 50 aniversario de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, en las Cuevas del Majuelo de Pegalajar (Jaén), el 13 de septiembre.
- Al reconocimiento póstumo de D. Justo Nombela Maqueda (1939-2024), del Cuerpo Nacional Veterinario, al 20 septiembre.

- A la octava edición de los Premios Bienestar Animal, galardones que reconocen la labor de particulares, proyectos y animales en el fomento del bienestar y la calidad de vida de los animales y de las personas.
- A la festividad de San Francisco de Asís, patrón de los animales y los veterinarios, con un acto académico/profesional que ha contado con numerosos representantes de la profesión y en el que se ha reivindicado y destacado la relevancia de la veterinaria ante la sociedad al mismo tiempo que se ha homenajeado a los compañeros que finalizan su trayectoria laboral, el 3 de octubre.
- La Apertura del Curso de las Reales Academia del Instituto de España, en la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas, el 14 de octubre.

El 22 de octubre se colocó la placa conmemorativa en la Primera Escuela de Veterinaria de España (1793-1863), en la verja de la Biblioteca Nacional.

Los Excmos. Sres. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, D. Salvio Jiménez Pérez, D. Miguel Ángel Aparicio Tovar, D. José Alberto Montoya Alonso, D. Raúl Sánchez Sánchez, D. Antonio Arenas Casas y D. Jesús Ángel Fernández-Tresguerres Hernández, participaron en la VIII Conferencia de Reales Academias y Academias de Ciencias Veterinarias de España, en Sevilla los días 24, 25 y 26 de octubre.

El Excmo. Sr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, asistió el 4 de diciembre al XXVII Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias (PANVET 2024).

PUBLICACIONES

Se han publicado los anales de la RACVE 2023 en dos tomos. El tomo I ha incluido las sesiones científicas y sesiones necrológicas y el Temo II los premios de la RACVE concedidos en el año 2023. También se ha publicado el correspondiente anuario de la RACVE del año 2024.

PÁGINA WEB

México se sigue posicionando en primer lugar en número de entradas y consultas a la página web seguido de Colombia, Chile, Argentina, Ecuador y Perú, todos ellos se colocan, por primera vez, por delante de los Estados Unidos.

La página web se ha visto incrementada por los nuevos videos correspondientes a las sesiones del año 2024, a las que pueden acceder a través del canal YouTube.

Se han registrado nuevas suscripciones.

La página web es de naturaleza científica, es segura y sin anunciantes.

JUNTA DE GOBIERNO

La Junta de Gobierno celebró a lo largo del curso un total de **5 sesiones**, con los asuntos que quedan reflejados en las Actas correspondientes.

JUNTAS PLENARIAS

La Junta Plenaria de la Real Academia de Ciencias Veterinarias celebró a lo largo del curso **2 sesiones**, con los asuntos que quedan reflejados en las Actas correspondientes.

En la Junta Plenaria Extraordinaria I celebrada el 17 de junio se eligieron los siguientes nuevos Académicos Correspondientes:

- Sección 1ª Ciencias Básicas: Dra. D.^a Guadalupe Sabio Buzo.
- Sección 2ª Medicina y Salud Animal: Dr. D. José Antonio Rodríguez Montes.

En la Junta Plenaria Extraordinaria II celebrada el 17 de junio se eligieron los siguientes nuevos Académicos Correspondientes:

- Sección 1ª Ciencias Básicas: Dra. D.^a Sara Cáceres Ramos.
- Sección 2ª Medicina Veterinaria y Salud Animal: Dra. M.^a Dolores Pérez Alenza.
- Sección 3ª Producciones animales (Zootecnia y Medioambiente): Dra. Sonia Pérez Garnelo.
- Sección 5ª Historia, Deontología, Bioética y Legislación, Humanidades: Dr. D. José Manuel Cifuentes Martínez.

En la Junta Extraordinaria del 9 de diciembre, se renovaron los cargos de Presidente, Vicesecretaría y Bibliotecario.

SECCIONES

Se han realizado reuniones de las Secciones 1ª, 2ª, 3ª, 4ª y 5ª, con los asuntos que quedan reflejados en las Actas correspondientes.

COMISIÓN DE ADMISIONES

Se han celebrado diferentes reuniones bajo la presidencia del Sr. Secretario General de la RACVE.

FEDERACIÓN EUROPEA DE ACADEMIAS DE MEDICINA (FEAM)

El Sr. Presidente de la RACVE ha participado como miembro en todas las reuniones del Consejo de la FEAM así como en las sesiones científicas organizadas.

ASOCIACIÓN IBEROAMERICANA DE ACADEMIAS DE CIENCIAS VETERINARIAS (AIACIVET)

El Sr. Secretario General Permanente de la AIACIVET Dr. Arturo Anadón Navarro, así como el Sr. Secretario General Dr. Salvio Jiménez como miembros de la Junta de Gobierno han participado a lo largo del año en todas las reuniones que se han celebrado a lo largo de 2024 de la Junta de Gobierno de la AIACIVET. Entre las acciones de la AIACIVET está la finalización de las opiniones sobre los 5 núcleos temáticos, la organización de conferencias.

FALLECIMIENTOS

El 1 de mayo falleció la Excm. Sra. D.ª Magdalena Gálvez Morros, Académica de Número de la RACVE.

El 28 de junio falleció el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández, Académico de Número de la RACVE.

El 6 de agosto falleció el Ilmo. Sr. D. Miguel Ruiz Pérez, Académico Correspondiente de la RACVE.

El 7 de septiembre falleció el Ilmo. Sr. D. Jaime Borrell Valls, Académico Correspondiente de la RACVE.

FINANCIACIÓN

Se agradece por parte de esta RACVE la financiación al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por la financiación que re-

cibe a través de la Ley de Presupuestos del Estado, la subvención de la Organización Colegial Veterinaria de España y el proyecto subvencionado por la Fundación AMA para la “Creación de una plataforma de telecomunicación para ampliar y difundir las Ciencias Veterinarias en Iberoamérica”.

AGRADECIMIENTOS

Al Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid (COLVEMA), sede de la RACVE, por la prestación de infraestructuras y servicios.

A D.^a Natividad Casas Barrero y D.^a Ana Martínez Allende, miembros de la Secretaria de Organización y Comunicación de la RACVE por su colaboración y gran apoyo prestado en las gestiones administrativas y actividades científico-técnicas de la Real Academia.

A D. Alberto de Cea por la ayuda prestada durante la organización de las sesiones de la RACVE a través de la plataforma ZOOM.

Madrid, 20 de enero de 2024.

