

Cambio de Paradigma en la Medicina: La Leucemia Linfocítica Crónica como Ejemplo de Medicina de Precisión.

Carol Moreno Atanasio



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



CAROL MORENO ATANASIO, nacida en Barcelona en el año 1971.

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona y Especialista Hematología y Hemoterapia desde el año 2001. Doctor en Medicina y Cirugía (Cum Laude) por la Universidad de Barcelona y profesora asociada de medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Consultora senior del servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y responsable del programa clínico y traslacional de la leucemia linfocítica crónica, campo en el que ha publicado más de 80 artículos en revistas científicas y participado como autora en distintos libros.

Es miembro de la junta directiva de la European Hematology Association, del “International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia”, “European Research Initiative for Chronic Lymphocytic Leukaemia” y es secretaria y cofundadora del grupo español de hematogeriatria de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

A lo largo de su trayectoria profesional, ha sido invitada como conferenciante en las reuniones nacionales e internacionales más relevantes de la especialidad como la European Bone Marrow Transplantation, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, European Hematology Association, Sociedad Española Hematología y Hemoterapia, y American Society of Hematology. Asimismo ha participado como miembro del comité científico de la European Hematology Association y dirige cursos europeos docentes para la formación de hematólogos en investigación clínica. Miembro del comité editor de la revista Leukemia and Lymphoma y revisora de revistas como Blood, Haematologica y Leukemia and Lymphoma. Es coordinadora del comité de Investigación la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Cambio de Paradigma en la Medicina: La Leucemia Linfocítica Crónica como Ejemplo de Medicina de Precisión

Excma. Sra. Dra. Carol Moreno Atanasio

Cambio de Paradigma en la Medicina: La Leucemia Linfocítica Crónica como Ejemplo de Medicina de Precisión

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académica Numeraria, en el acto de su recepción
el 20 de enero, de 2021

por

Excma. Sra. Dra. Carol Moreno Atanasio
Doctora en Medicina y Cirugía

Y contestación del Académica de Número

Excma. Sra. Dra. María de los Ángeles Calvo Torras
Doctora en Farmacia y Veterinaria

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors
BARCELONA · 1914

www.raed.academy

© Carol Moreno Atanasio

© Real Academia Europea de Doctores

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco Superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-09-25671-6

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: enero 2021

ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS.....	9
DISCURSO DE INGRESO	11
2. INTRODUCCIÓN	11
3. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: ASPECTOS GENERALES ...	17
3.1 Definición y Epidemiología	17
3.2 Diagnóstico	19
3.3 Presentación clínica.....	21
3.4 Pronóstico y tratamiento.....	22
4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	25
5. IMPORTANCIA DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTORES DE RESPUESTA	27
5.1 Factores pronósticos clásicos	27
5.2 Factores pronósticos biológicos	29
6. FACTORES PRONÓSTICOS VS FACTORES PREDICTORES.....	35
7. EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA LLC.....	39
7.1 Tratamientos convencionales.....	39
7.2 Tratamientos biológicos e inmunoterapia	40
8. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN EL TRATAMIENTO DE LA LLC	47
9. CONCLUSIONES.....	49
10. BIBLIOGRAFÍA.....	51
11. FIGURAS Y TABLAS	59
DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	61
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores	71



❧ 1. PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de
Doctores
Excelentísimas Señoras Académicas y Excelentísimos Señores
Académicos.
Autoridades.
Señoras y Señores.

Sean mis primeras palabras de agradecimiento a las Académicas y Académicos de esta Real Academia que han tenido a bien brindarme la oportunidad de ingresar en tal ilustre institución, y en particular quisiera expresar mi agradecimiento tanto a su Presidente el Excmo. Señor Doctor Don Alfredo Rocafort Nicolau, al Excmo. Sr. Dr. Javier Llovera Sáez que fue quien me propuso en la Junta de Gobierno y a la Excma.Sra. Dra. María de los Ángeles Calvo que me acompaña a mi discurso de contestación en mi ingreso y que están presentes en este acto que se celebra en el día de hoy.

Asimismo, no puedo dejar de aprovechar este acto para manifestar mi agradecimiento a mis padres, José y Juana, por su inestimable ejemplo por el trabajo bien hecho y los valores de respeto y dedicación que me han inculcado a mi y a todas mis hermanas, a mi esposo Miguel y nuestros dos hijos Leo y Javier por ser el motor de mi vida, y a toda mi familia por estar siempre a mi lado.

Dicho esto, quisiera manifestar cuales son los motivos que me han inducido a desarrollar el discurso que voy a presentarles a continuación, y que versa sobre la importancia que a lo largo

de mi desarrollo profesional cómo hematóloga, y en base a los diferentes estudios que he desarrollado y publicado en reconocidas revistas de carácter científico, cuyo principal motivación para su desarrollo sería la frase de la divulgadora Ángeles Mastretta que decía que “hacen más por la medicina quienes buscan que quienes concluyen”, he podido constatar la importancia que tiene a día de hoy y en el futuro el desarrollo de lo que denominamos medicina de precisión, ya que esta, respecto a la medicina tradicional practicada hasta la fecha apunta a poder augurar en base a los incipientes resultados un futuro prometedor.



❧ 2. INTRODUCCIÓN

A modo de introducción quisiera destacar que a fines de la década de los 60 se inició un nuevo enfoque en el ejercicio de la medicina, en el cual se buscaba integrar la evidencia derivada de la investigación científica, con la experiencia clínica y las preferencias del paciente, a fin de brindar al enfermo el mejor tratamiento posible y reducir el margen de incertidumbre o errores, siendo lo denominado como “Medicina Basada en la Evidencia”, dicha práctica si bien ha dado buenos resultados tiene el inconveniente de que entre otras cosas no considera la individualidad de los pacientes, teniendo estas características particulares que agregan complejidad y comportamientos diversos para cada paciente.

A partir de aquí, se podría decir que uno de los antecedentes inmediatos de la considerada como **medicina de precisión** fue el uso del tratamiento con Herceptin, desde 1998. Este era un anticuerpo que había demostrado gran eficacia en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, solo operaba plenamente en los pacientes que tenían una mutación en el gen HER2.¹

Ello exigía que se estudiara la genética de cada paciente para saber si el Herceptin le serviría o no. Ese es el esquema básico de funcionamiento de la medicina de precisión. Pero esta no se basa solamente en un gen en particular, sino en toda la estructura genética de cada individuo.

En este contexto debo destacar el descubrimiento del genoma en el año 2001 que marcó un hito en la investigación mundial en lo relativo a la secuencia del genoma humano al 90 por

ciento de los tres mil millones de pares de bases, dando lugar a una transformación en el planteamiento asistencial que apuesta por el estudio de nuevas conductas que apliquen la genómica en el quehacer médico siendo ello la base por la que se permite el desarrollo de lo denominado como “Medicina de Precisión”.²

La “Medicina de Precisión” o “Medicina Personalizada” se debe comprender en toda su magnitud pues no sólo abarca el diagnóstico y la terapéutica, sino también puede ayudar a la predicción y prevención.³

Por consiguiente, podemos decir que la medicina de precisión es considerada por muchos un nuevo paradigma médico, que de momento está en sus fases iniciales y que ya ha mostrado su enorme potencial en las diferentes especialidades médicas que existen a día de hoy, basándose en el perfil genético de cada persona y haciendo posible el tratamiento y la prevención de enfermedades de forma personalizada, todo ello, da lugar a poder considerar que se trata de un enfoque médico muy moderno en el que se busca ofrecerle a cada paciente un tratamiento absolutamente personalizado a partir del reconocimiento de la genética particular, de esta manera, estaríamos recuperando las enseñanzas de Galeno, quien postulaba que ***“no se debían tratar las enfermedades, sino a los enfermos.”***

Es aquí, donde a través de la investigación que he desarrollado como especialista en hematología y en particular a través de los múltiples estudios desarrollados bajo el marco de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), es mi deseo constatar el cambio que se está llevando a cabo con la medicina personalizada en el seno de esta enfermedad con respecto a las terapias convencionales que aún se emplean en algún subgrupo de pacientes.⁴

En primer lugar, y sobre la enfermedad indicada, cabe destacar que si bien ésta es una enfermedad que se puede considerar rara a día de hoy constituye una de las leucemias más prevalentes en los países occidentales, por lo que el impacto que tiene cualquier mejora que se logre de carácter terapéutico tiene una repercusión muy elevada al afectar a un elevado número de población.^{5,6}

En el campo de la LLC debo mencionar que unos años más tarde de la secuenciación del genoma, se secuenció el genoma de pacientes con LLC lo cual permitió evidenciar que si bien existían numerosas alteraciones moleculares que ocurren de forma recurrente, por otra parte se observó que existía una gran variabilidad a nivel molecular entre pacientes, de manera que estos hallazgos a nivel genético claramente correlacionaban con la heterogeneidad clínica observada en los pacientes con LLC.⁷⁻¹⁰ De forma relevante, este conocimiento derivado del uso de plataformas de secuenciación se ha podido trasladar a la práctica clínica diaria de manera que a día de hoy algunas de estas alteraciones moleculares se pueden detectar de forma sencilla, relativamente rápida y con un coste no excesivamente elevado, lo cual es imprescindible para poder determinar estas alteraciones en los pacientes con LLC que se visitan en nuestros hospitales.^{11,12} Asimismo, el poder detectar estas alteraciones nos permitió conocer que muchas de ellas se asocian a respuesta al tratamiento,¹³ de manera que a partir de aquí, se convierte en primordial el hecho de tener nuevos fármacos que puedan ser efectivos.^{14,15}

A partir del año 2010 y derivado de estos importantes avances en el conocimiento biológico de la enfermedad, asistimos a una auténtica revolución en el tratamiento de esta enfermedad con el diseño de nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas que son imprescindibles para la supervivencia de la célula leucémica.^{16,17}

De este modo, ha sido posible establecer decisiones terapéuticas de forma personalizada en los pacientes con LLC, es decir, **en función de las características genómicas y moleculares de cada paciente.**¹⁸

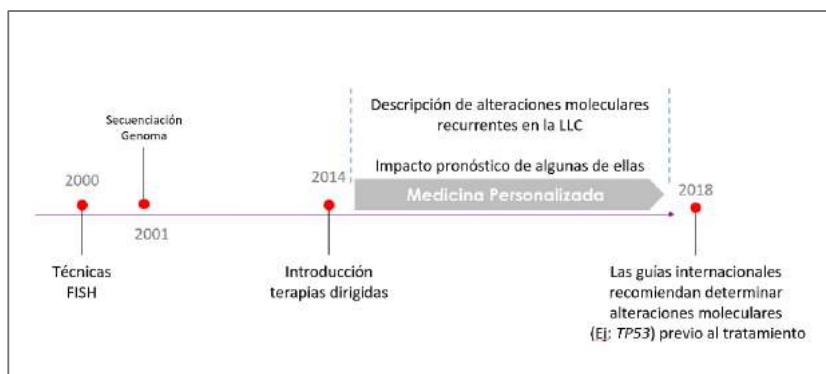


Figura 1: Evolución histórica de la medicina de precisión en el marco de la LLC (modificada de Sarka et al, Haematologica 2016)¹⁹

La medicina de precisión permite que un porcentaje de pacientes con LLC reciban en la actualidad tratamientos dirigidos (personalizados, dirigidos a estas alteraciones moleculares o genómicas que provocan el desarrollo del tumor) los cuales tienen una mayor especificidad y por tanto una mayor eficacia y menor toxicidad comparados con los tratamientos convencionales. En la actualidad los algoritmos de tratamiento en esta enfermedad exigen realizar estudios genéticos previos para determinar el mejor tratamiento para estos pacientes, así viene reflejado en las guías internacionales y nacionales que se vienen empleando para el manejo y tratamiento de esta enfermedad.^{20,21}

Es importante resaltar que a pesar de que se evalúa si los pacientes son candidatos o no a recibir tratamientos personalizados mediante test genómicos realizados en un tumor o en sangre

periférica, todavía es un porcentaje limitado los pacientes que se pueden beneficiar de esta estrategia terapéutica.

Esto es debido a que no todos los tumores expresan alteraciones potencialmente tratables; porqué existen alteraciones para las que actualmente no hay tratamientos dirigidos; o bien porqué los medicamentos para determinadas alteraciones están aún en fase de desarrollo y experimentación. En este último escenario, la medicina de precisión permite que **estos pacientes puedan beneficiarse de la inclusión en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de terapias dirigidas contra dichas alteraciones.**³

Esta revolución ha supuesto un cambio en el enfoque terapéutico del paciente a la par que ha provocado una reorganización de las diferentes áreas de las que se compone un centro médico, derivando si cabe en la necesidad de orientar a una mayor especificidad de los equipos asistenciales teniendo que estar estos acompañados de otras áreas de conocimiento, por lo que se precisan equipos con un carácter eminentemente multidisciplinar, esta transformación cabe destacar que es uno de los principales retos a asumir por parte de los gestores ya que conlleva una política de gestión del cambio que a día de hoy se postula cómo compleja por múltiples circunstancias que concurren en el sistema sanitario.²²

Todos los análisis genómicos y moleculares realizados ayudan a obtener un mejor conocimiento acerca de la naturaleza de los diferentes tipos de tumores. Además, toda la información genómica, así como la respuesta a los tratamientos dirigidos puede compartirse con otros investigadores, generando un conocimiento médico global que ayuda al desarrollo científico, si bien cabe destacar que todo ello únicamente es viable disponiendo de adecuados sistemas de información orientados a tal

efecto. Para finalizar remarcar que en el campo de la LLC ya se está trabajando con equipos a nivel internacional cómo pudiera ser el proyecto Harmony financiado por fondos europeos en el cual se promueve entre otras cosas el trabajo colaborativo de recogida de datos clínicos y biológicos en distintas enfermedades hematológicas entre las que se encuentra la LLC y todo ello a través de Big Data para poder aprovechar toda el potencial de la información que se tiene de forma agregada.



❧ 3. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: ASPECTOS GENERALES

3.1 Definición y Epidemiología

Cuando hablamos de leucemia linfocítica crónica (LLC) nos referimos a una enfermedad de la sangre que se caracteriza por la acumulación progresiva de células del sistema inmune los linfocitos B en sangre, médula ósea y en tejidos linfoides como son los ganglios linfáticos y bazo. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuando esta enfermedad afecta predominantemente los ganglios linfáticos se denomina linfoma linfocítico de células pequeñas, si bien cabe destacar que tanto la LLC como el linfoma linfocítico se consideran la misma enfermedad, y por tanto todo lo mencionado en este escrito hace referencia a ambas denominaciones.²³

Es importante señalar que la LLC es hoy en día la leucemia más frecuente en adultos en los países occidentales representando el 20-40% de todas las leucemias.

Su incidencia global es de 4-6 casos/100.000 habitantes y año, pero que aumenta de forma muy marcada con la edad, siendo de casi 50/100.000 habitantes y año en personas mayores de 70 años.⁵⁶

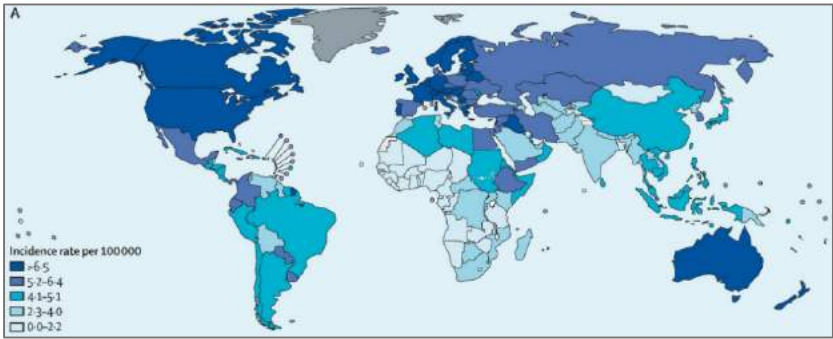


Figura 2: incidencia global de la LLC por cada 100.000 habitantes²⁴

Es una enfermedad que afecta fundamentalmente a gente mayor, con una mediana de edad al diagnóstico de alrededor de unos 72 años;²⁵ sin embargo, el porcentaje de pacientes jóvenes diagnosticados de LLC ha aumentado en los últimos años y un tercio de los enfermos tienen menos de 55 años. Además, hay una predisposición según el sexo, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (ratio, 1.5-2:1).

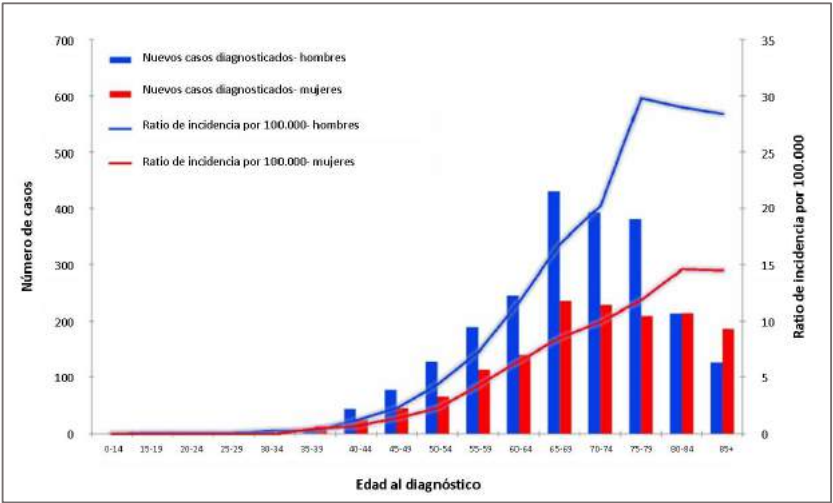


Figura 3: Ratio de incidencia por 100.000 habitantes en hombres y mujeres²⁵

En la actualidad, se desconoce la causa o causas que originan la LLC, sin embargo la existencia de casos familiares, así como la distinta incidencia de la enfermedad según la raza, sugieren que podría tener una base genética.^{26,27} Por otro lado, la asociación observada entre el diagnóstico de esta enfermedad y la presencia de episodios infecciosos previos al diagnóstico de la LLC, sugieren también que determinados factores ambientales podrían actuar como posibles agentes etiológicos.²⁸

3.2 Diagnóstico

El diagnóstico de LLC se ha venido basando en los criterios propuestos por National Cancer Institute/Working Group y el International Workshop on CLL. Los elementos que se requieren para el diagnóstico son:²⁰

- Un incremento absoluto superior a 5.000 por mm³ y sostenido en la cifra de linfocitos en sangre periférica.
- La demostración de que estas células constituyen una población monoclonal con una morfología e inmunofenotipo característicos.

Las células neoplásicas que se encuentran en sangre periférica son linfocitos de tamaño pequeño con escaso citoplasma y núcleo con cromatina parcialmente condensada y sin nucleolo evidente. Es muy frecuente observar en las extensiones de sangre periférica la presencia de las llamadas sombras nucleares de Gumprecht. El inmunofenotipo de los linfocitos se caracteriza por la presencia de IgS poco intensa, CD5+, CD19+, CD20 y D79b débilmente expresados, CD23+, FMC7-, restricción de las cadenas ligeras.^{29,30}

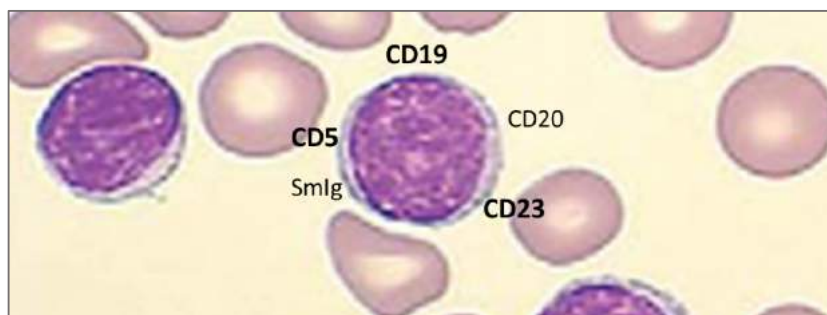


Figura 4: Morfología e inmunofenotipo típico de la célula de la LLC (Elaboración propia)

Cabe destacar que la existencia de una población clonal de linfocitos pero en número inferior a 5.000 por mm^3 en ausencia de aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y/ o bazo se denomina linfocitosis B monoclonal. En este sentido me gustaría destacar que la linfocitosis B monoclonal es una entidad muy frecuente en la población general sana y que su prevalencia ha aumentado de forma considerable en los últimos años debido principalmente a los avances acaecidos con la aplicación de técnicas de citofluorometría de flujo multiparamétrica. Distintos estudios han demostrado que la linfocitosis B monoclonal se puede detectar hasta en un 10-25% de población sana con edades superiores a los 70 años, sin embargo, es importante indicar que el riesgo de progresión a LLC es tan sólo de un 1% anual.

El estudio inmunofenotípico permite diferenciar en la mayoría de casos la LLC de otras proliferaciones linfoides que invaden sangre periférica. En algunos casos, sin embargo, se precisa el concurso de técnicas citogenéticas y moleculares para asegurar el diagnóstico.³⁰

3.3 Presentación clínica

La mayoría de los pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico, sin embargo un gran número de ellos pueden presentar aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y/o del bazo que son palpables durante un examen físico ya en el momento del diagnóstico. También los pacientes pueden presentar síntomas B relativos a la enfermedad tales como fiebre de $> 38^{\circ}\text{C}$ de origen desconocido durante mínimo 2 semanas, pérdida de más de un 10% de manera no intencionada durante los últimos 6 meses, sudoración vespertina sin evidencia de infección asociada durante más de 1 mes, sin embargo estos síntomas aparecen de forma poco frecuente y cuando están presentes se suelen acompañar de otros signos de progresión de la enfermedad.²⁰

En estadios más avanzados, el paciente suele mostrar astenia en el contexto de anemia, debido a infiltración de la médula ósea por células leucémicas, y/ o presencia de sangrados producidos por bajo recuento plaquetario, aunque los signos de sangrado suelen ser poco frecuentes.

Por otro lado, la LLC está asociada a mayor vulnerabilidad por infecciones debidas a defectos del sistema inmunológico a nivel humoral y celular. Por ello, es frecuente encontrar alteraciones a nivel funcional y de proporción de las diferentes poblaciones de células T desde el momento del diagnóstico.³¹ Además, es una enfermedad que se asocia de forma frecuente a manifestaciones autoinmunes como la anemia hemolítica autoinmune o la trombocitopenia.^{32,33}

A destacar que la incidencia de neoplasias en pacientes con LLC es superior a la de la población general. Alrededor del 10% de los enfermos presentan esta complicación. Se trata por

lo general de carcinomas de piel, tubo digestivo y pulmón. Las segundas neoplasias pueden aparecer de forma previa, simultánea o después del diagnóstico. Las segundas neoplasias no guardan relación con el tratamiento con la excepción de los síndromes mielodisplásicos y leucemia aguda mieloblástica que son más frecuentes en pacientes tratados con alquilantes y análogos de las purinas.³⁴

3.4 Pronóstico y tratamiento

El curso de la enfermedad es extremadamente variable. Si bien hay pacientes que presentan una evolución clínica indolente, de manera que no presentan síntomas ni requieren tratamiento durante años, existe otro grupo de pacientes que pueden presentar un curso clínico más agresivo, y que por ende requieren ya iniciar tratamiento en el momento del diagnóstico. En consecuencia, en el primer grupo de pacientes la supervivencia se podría decir es similar a la supervivencia de la población general normal comparada por edad y sexo mientras que en el segundo grupo de pacientes, la supervivencia está acortada si bien la incorporación de tratamientos biológicos nuevos ha mejorado mucho el pronóstico de los mismos.¹⁴

A pesar de los logros alcanzados en el tratamiento de los pacientes con LLC, en la actualidad se sigue considerando una enfermedad incurable. A diferencia de otros tumores sólidos como el cáncer de mama, colon o pulmón, el diagnóstico y tratamiento precoz de la LLC no ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad. Cabe anotar sin embargo que estos estudios se realizaron en la era de los tratamientos quimioterápicos tales como los agentes alquilantes, y que por tanto estudios aleatorizados con el uso de nuevos tratamientos biológicos serían necesarios para demos-

trar que no existe un beneficio en el tratamiento precoz de esta enfermedad.³⁵

En la actualidad, el criterio fundamental para iniciar el tratamiento es que la enfermedad depare síntomas o muestre signos de progresión, es decir presencia de síntomas generales (por ej., pérdida de peso, fatiga acentuada, sudoración nocturna o fiebre en ausencia de infección), descenso en las cifras de hemoglobina o de plaquetas, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y que causen síntomas, aumento del tamaño del bazo y que cause molestias y presencia de anemia o descenso de la cifra de plaquetas debido a fenómenos autoinmunes, que en última instancia vienen detectados porque el paciente presenta cansancio y/o sangrados.²⁰

Una vez el paciente requiere tratamiento es importante y necesario considerar edad, estado funcional del paciente y presencia de enfermedades concomitantes o comorbilidades así como determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares que gracias a la introducción de técnicas de laboratorio como la citofluorimetría, técnicas moleculares y de secuenciación permiten identificar de forma más precisa el riesgo individual de cada paciente y emplear estrategias terapéuticas adaptadas al mismo, es decir, aplicar una medicina personalizada.¹⁷



❧ 4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Las guías internacionales de LLC dan una descripción detallada de la evaluación de respuesta al tratamiento, pudiendo clasificarse en cuatro categorías; respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad.²⁰

En la actualidad, las estrategias empleadas en el tratamiento de la LLC consiguen una elevada tasa de respuestas completas (RC), definidas como la ausencia de células tumorales detectadas mediante técnicas citomorfológicas (límite de detección de células tumorales del 5%). Sin embargo, en muchos pacientes la enfermedad vuelve a aparecer, lo cual se debe a la persistencia de un pequeño número de células malignas que no son detectadas con los métodos tradicionales. Esta población de células tumorales que persisten en el paciente una vez alcanzada la respuesta al tratamiento es lo que se conoce como enfermedad mínima residual (ERM).³⁶

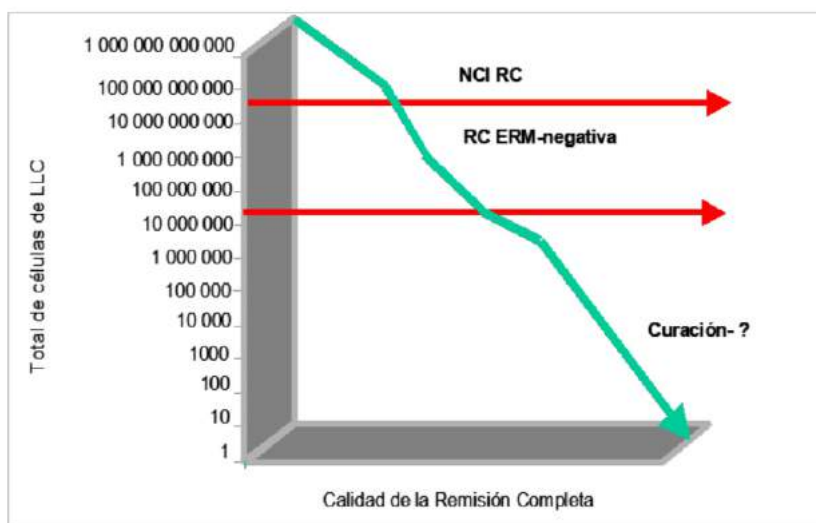


Figura 5: Esquema del número de células de LLC en una “Remisión Completa.” ³⁶NCI, National Cancer Institute

La detección de ERM en la LLC se puede realizar mediante técnicas de citometría de flujo multiparamétrica, técnicas moleculares (incluyendo técnica de reacción en cadena de la polimerasa y qPCR) o la secuenciación de alta sensibilidad del gen IGVH. No obstante, en el momento actual la citometría de flujo es considerada como la técnica de elección.

Es importante señalar que, aquellos pacientes en los que no se consigue erradicar la ERM tienen peor pronóstico que aquellos en los que sí se elimina. Es por este motivo que la evaluación de la ERM se ha consolidado como una herramienta básica no solo para evaluar la respuesta a la terapia, si no para predecir la supervivencia libre de progresión y global de estos pacientes. Tal es así, que en el año 2016 la European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de ERM no detectable en los pacientes de LLC, como un punto intermedio en el seno de ensayos clínicos.



❧ 5. IMPORTANCIA DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTORES DE RESPUESTA

Como mencionado anteriormente, uno de los aspectos más característicos de esta enfermedad es que los pacientes presentan un curso clínico extremadamente heterogéneo, y por este motivo, pronosticar los pacientes con LLC en el momento del diagnóstico es de gran relevancia.

5.1 Factores pronósticos clásicos

En este sentido, en los años 70 se diseñaron dos sistemas de clasificación los estadios clínicos de Rai y Binet que supusieron un gran avance en la evaluación pronóstica de los pacientes con LLC. Ambos sistemas se basan en el número de áreas “linfoides” afectas (incluyendo hígado y bazo) valoradas clínicamente, y la existencia o no de anemia y descenso en el número de plaquetas, es decir, una analítica de rutina y una exploración física simple son suficientes para estadificar a los pacientes. Con estos sistemas el clínico puede determinar qué pacientes van a tener una supervivencia más acortada y qué pacientes van a sobrevivir más años.^{37,38}

ESTADIOS DE BINET			ESTADIOS DE RAI	
Bajo riesgo	A	Hb \geq 10g/dL, plaquetas \geq 100×10^9 /L y \leq 2 áreas ganglionares afectas	0	Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea
Riesgo intermedio	B	Hb \geq 10g/dL, plaquetas \geq 100×10^9 /L y \geq 3 áreas ganglionares afectas	I	Linfocitosis+adenopatías
			II	Linfocitosis + esplenomegalia y/o hepatomegalia
Alto riesgo	C	Hb $<$ 10g/dL o plaquetas $<$ 100×10^9 /L	III	Linfocitosis + Hb $<$ 11,0 g/dL
			IV	Linfocitosis + plaquetas $<$ 100×10^9 /L

Tabla 1: Estadios clínicos de Binet y Rai. Hb, hemoglobina

Otros factores considerados tradicionalmente como factores pronósticos son el tiempo de duplicación linfocitaria, el patrón de afectación de médula ósea (difusa o no difusa) y el recuento absoluto de linfocitos.^{39,40}

Sin embargo, todos estos factores clásicos tienen importantes limitaciones y es que no reflejan la heterogeneidad clínica de los pacientes, principalmente en aquellos pacientes que se diagnostican en estadios precoces de la enfermedad y que por otra parte representan la mayor parte de los pacientes con LLC.¹⁴

5.2 Factores pronósticos biológicos

Sin duda, la implementación de nuevas técnicas de laboratorio tales como ensayos inmuno-enzimáticos, citometría de flujo multiparamétrica, citogenética o técnicas de biología molecular y secuenciación masiva han permitido un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, y de forma relevante algunos de los hallazgos derivados de este mayor conocimiento se han implementado en la práctica clínica diaria.

Es importante señalar que si bien no existe ninguna alteración citogenética ni molecular característica de esta enfermedad, las técnicas de citogenética de interfase (FISH) han permitido detectar alteraciones citogenéticas hasta en más de un 80% de los pacientes con LLC. De forma relevante, algunas de estas alteraciones citogenéticas se han asociado al pronóstico de la enfermedad. Así pues los pacientes que presentan alteraciones como la delección del brazo largo del cromosoma 13 (del 13q14), trisomía del cromosoma 12 o bien en aquellos que no se detecta ninguna alteración se asocian con una evolución clínica favorable, mientras que pacientes que presentan una única alteración incluyendo entre ellas las del brazo largo del cromosoma 11 [delección 11q (del 11q)] o que afecten al brazo corto del cromosoma 17 [delección 17p (del 17p)] se asocian a progresión de la enfermedad y en general a un peor pronóstico en términos de supervivencia.⁴¹

Estas alteraciones cromosómicas que afectan a distintas regiones afectan a distintos genes, por ejemplo la del (17p) condiciona la delección del gen de *TP53*, y la del (11q) afecta al gen de *ATM*.⁴² Adicionalmente, la secuenciación del genoma de la LLC supuso un gran avance al permitir identificar mutaciones en muchos otros genes.

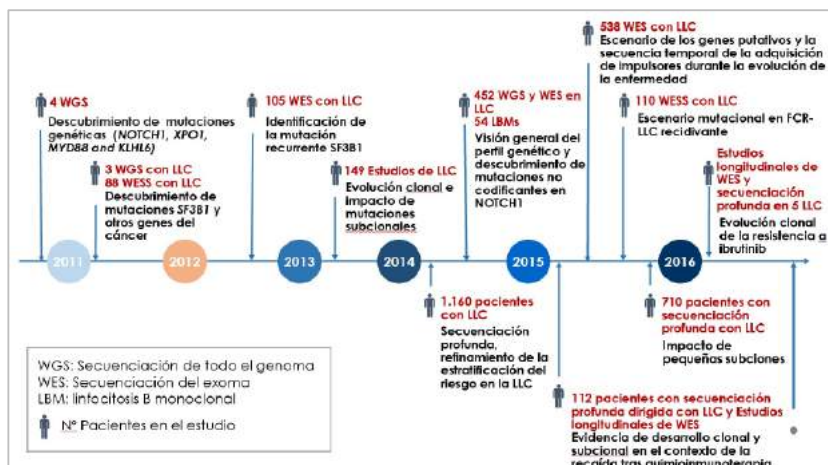


Figura 6: Cronología de los hechos más relevantes descubiertos mediante estudios de secuenciación de nueva generación en la LLC¹⁰

En total se han descrito hasta 44 genes afectados de manera recurrente por mutaciones y 11 genes afectados por variaciones recurrentes en el número de copias somáticas. Algunos de estos genes están implicados en las vías de reparación del DNA y control del ciclo celular (*ATM*, *TP53*, *RB1*, *BIRC3*); otros en la señalización de la vía NOTCH (*NOTCH1*, *NOTCH2*, *FBXW7*), vías inflamatorias (*MYD88*, *KRAS*, *BRAF*), maquinaria del spliceosoma (*SF3B1*) y señalización de citoquinas (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF*).^{8,43}

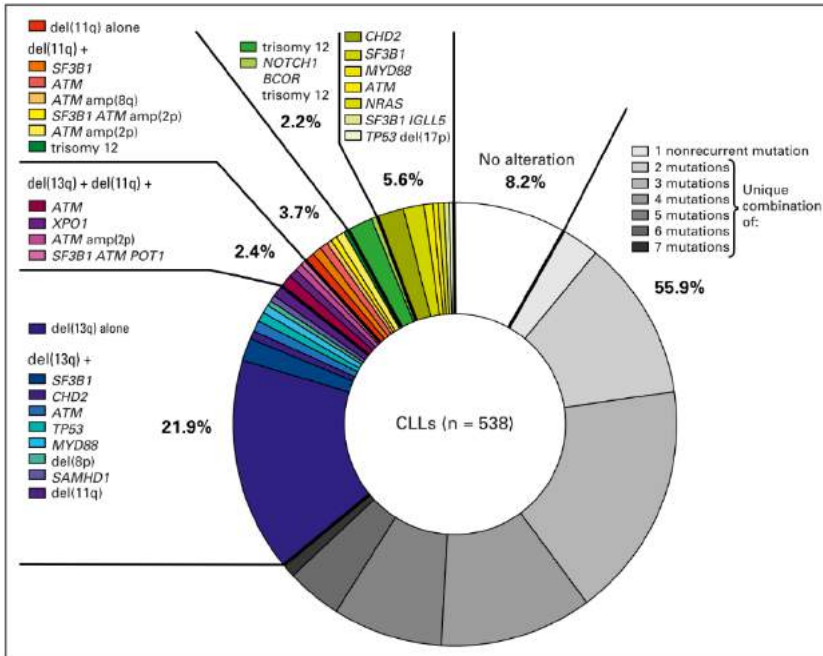


Figura 7: Alteraciones moleculares descritas en la LLC⁴³

Otro avance importante en el conocimiento de la LLC fue objetivar ya a finales de los años 90, que en contra de lo que se había pensado durante muchos años, un gran número de pacientes con LLC presentaban hipermutaciones en el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en concreto en la región variable de este gen (IGVH), región que está implicada en el reconocimiento del antígeno por parte de la inmunoglobulina. De forma relevante este avance en la biología de la enfermedad permitió demostrar que en base al estado mutacional de las IGVH se podían identificar dos grupos de pacientes con LLC con distinto pronóstico o riesgo de evolución clínica. Así, los pacientes sin mutaciones IGVH tienen mal pronóstico y se caracterizan en general por presentar un curso clínico más agresivo, diagnosticarse en estadios clínicos avanzados, asociarse con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y tener

una supervivencia acortada, con una mediana aproximada de 8 años. Por el contrario, los pacientes con mutaciones en las IGVH presentan por lo general un curso clínico indolente, carecen de otros signos de mal pronóstico y su pronóstico es, por lo general, bueno con supervivencias globales superiores a los 20 años. Por otra parte es importante señalar que aquellos casos en los que el repertorio de genes se limita a la familia VH3-21 conocido como estereotipo subtipo 2 presentan mal pronóstico, con independencia del estado mutacional de las IGVH.⁴⁴⁻⁴⁵

Otros factores pronósticos que se han identificado en los últimos años derivados de un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad son el incremento de determinados marcadores séricos como la $\beta 2$ -microglobulina o la timidín kinasa y la expresión de marcadores como CD38 o la proteína ZAP70.¹⁴⁻⁴⁶

En definitiva, todos los resultados obtenidos a partir de los estudios basados en técnicas moleculares y de secuenciación evidencian que los pacientes con LLC tienen un perfil biológico extremadamente heterogéneo y que la identificación de estas variables biológicas, alteraciones moleculares y/o citogenéticas mencionadas en este apartado nos pueden permitir identificar con mayor precisión la evolución clínica de los pacientes.

Cabe mencionar, que si bien los resultados obtenidos hasta la fecha han supuesto un gran avance, y nos permiten predecir el pronóstico de los pacientes de una forma más certera, aún queda mucho camino por recorrer ya que en la actualidad no podemos precisar con exactitud en todos los pacientes el riesgo individual de progresión o supervivencia debido a que la realidad es aún más compleja, en este sentido se están realizando muchos estudios con el objetivo de conocer la variabilidad biológica ya no solo a nivel individual sino en el mismo individuo a nivel celular.

Más allá en un intento por precisar con mayor exactitud el riesgo de progresión de enfermedad o la supervivencia en los pacientes con LLC, distintos grupos han desarrollado diferentes modelos pronósticos que combinan varios marcadores clínicos y biológicos incluyendo alteraciones moleculares, tales como *TP53*. Sin embargo hay que tener en cuenta que estos sistemas están evolucionando y que muy probablemente acaben por incluir variables muy relevantes como son el tipo de tratamiento o factores asociados al paciente como enfermedades concomitantes que claramente podrían influir en la evolución clínica de los pacientes. Todos estos aspectos están siendo objeto de investigación en el momento actual.⁴⁷



❧ 6. FACTORES PRONÓSTICOS VS FACTORES PREDICTORES

Es importante señalar que hay que diferenciar entre factores pronósticos y factores predictivos. Mientras que los factores pronósticos predicen la historia natural de la enfermedad, es decir, predicen el riesgo de progresión clínica y la supervivencia global, una vez el paciente requiere tratamiento los factores pronósticos dejan de ser relevantes y cobran mayor importancia los factores predictivos de respuesta. Los factores predictivos son en definitiva aquellos factores que nos van a permitir predecir la respuesta a un régimen específico.

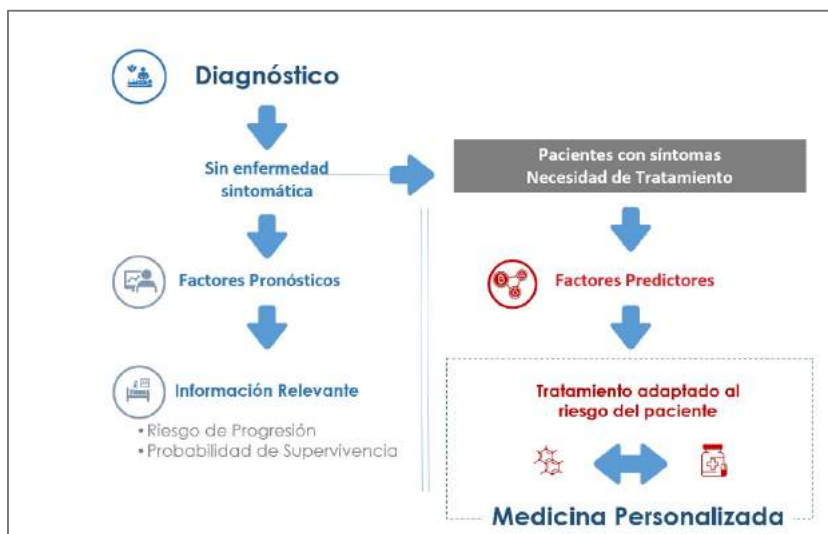


Figura 8: Factores pronósticos versus factores predictores de respuesta¹⁴

Es importante recordar que una vez que el paciente requiere tratamiento el factor más importante predictor de supervivencia estará asociado al grado de respuesta que el paciente alcance al tratamiento. Los pacientes que alcanzan una RC con ERM no detectable tienen una mejor supervivencia que aquellos que alcanzan un grado de respuesta inferior. En la LLC alcanzar RC con ERM no detectable es uno de los factores predictores de supervivencia global más robustos y con valor pronóstico independiente de otros factores clínicos y biológicos.³⁶

Otro aspecto importante a considerar, es que un mismo factor puede ser pronóstico y a su vez predictor de respuesta. Así por ejemplo, los pacientes que presentan alteraciones del gen de *TP53* que ya he mencionado anteriormente se asocian a un peor pronóstico, con mayor riesgo de progresión clínica y necesidad de tratamiento precoz con supervivencias más acortadas, presentan además una respuesta pobre o ausencia de respuesta a tratamientos convencionales como la quimioinmunoterapia, es decir, las alteraciones de *TP53* son un factor predictor que anticipa una escasa respuesta a los tratamientos con quimioinmunoterapia. En definitiva, el conocimiento de la presencia de estas alteraciones moleculares específicas nos informa no sólo de que se trata de pacientes de alto riesgo sino que además sabremos que estos pacientes no se van a beneficiar de un tratamiento convencional con la quimioinmunoterapia. En consecuencia, el descubrimiento de factores predictores de respuesta son un área de investigación continúa puesto que dependen del tipo de tratamiento y por tanto de la evolución y de la incorporación de nuevos fármacos, es decir, un marcador biológico puede ser un factor de pobre respuesta para un tipo de tratamiento mientras que no lo sea para otro.^{14,48}

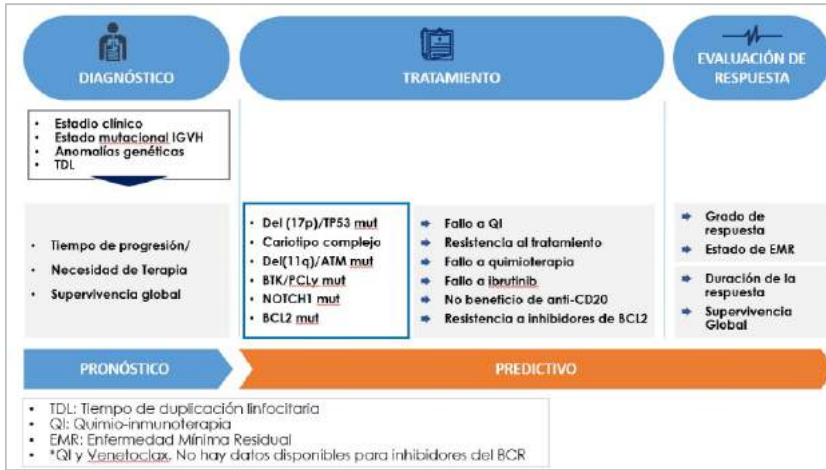


Figura 9: Factores pronósticos y predictores de respuesta en la LLC⁴⁸



⌘ 7. EVOLUCION EN EL TRATAMIENTO DE LA LLC

7.1 Tratamientos convencionales

En los años 70, el tratamiento más empleado para los pacientes con LLC consistía en regímenes con quimioterapia tales como el clorambucilo u otros agentes alquilantes. Estos tratamientos lograban únicamente mejorar síntomas derivados de la enfermedad y no modificaban de forma sustancial la historia natural de la enfermedad, es decir, no prolongaban la supervivencia global de los pacientes. Otros tratamientos empleados para esta enfermedad incluían la radioterapia que se empleaba en pacientes que tenían molestias causadas por el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos o del bazo.³⁵

A mediados de los 90, la introducción de nuevos agentes como los análogos de las purinas supuso un gran avance en el tratamiento de la LLC, siendo uno de ellos la fludarabina el más empleado de todos ellos. Estos agentes mejoraron los resultados obtenidos con los agentes alquilantes sobre todo al combinarse con otros agentes como la ciclofosfamida, la mitoxantrona y más tarde con el rituximab.^{49, 50}

Lo más relevante de todos estos regímenes con quimioterapia es que son agentes que ejercen su acción directamente en DNA de manera que inducen daño en DNA e impiden la reparación celular y por tanto las células mueren. Sin embargo, este daño celular se produce no sólo en las células tumorales sino también

en las células sanas. Asimismo, algunas células (tanto tumorales como sanas) son capaces de soportar la carga de lesiones creadas, a costa de adquirir mutaciones en sus genomas, lo cual hace que estas células se consideren resistentes al tratamiento y por tanto la leucemia progresa.³⁴

Un paso más allá en el tratamiento de la LLC, fue la introducción a finales de los años 90 de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos que se expresaban en el tumor tales como el rituximab anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20, y el alemtuzumab anticuerpo monoclonal contra el antígenos CD52. Sin embargo, si bien supusieron un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad, principalmente el rituximab en combinación con otros agentes, no se trataban de tratamientos específicos de las células leucémicas y por tanto, en pacientes que tenían mutaciones en determinados genes, estas terapias no lograban ningún resultado, lo cual suponía que un gran número de pacientes fallecían tras iniciar tratamiento en menos de 2 años.^{51, 52}

7.2 Tratamientos biológicos e inmunoterapia

A partir del año 2010, asistimos a una auténtica revolución en el manejo y tratamiento de la LLC. Ello, es debido principalmente a tres factores. En primer lugar, un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad nos permite evidenciar que la heterogeneidad clínica que sufren los pacientes con LLC es debido a la presencia de distintas características citogenéticas y moleculares de las células leucémicas. En segundo lugar, la aplicación de técnicas de laboratorios de secuenciación masiva y los trabajos traslacionales realizados permiten aplicar de forma más sencilla pruebas de laboratorio que permitan identificar estas características biológicas diferenciales entre pacientes y que se puedan emplear en la práctica clínica diaria. Y por último, el

desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos que van dirigidos específicamente a dianas moleculares que son esenciales para la supervivencia de la célula leucémica.¹⁶

Los dos primeros factores ya han sido mencionados en los apartados anteriores, de manera que me centraré en este apartado en el desarrollo de nuevas terapias biológicas.

Entre ellos debo mencionar los nuevos agentes diseñados frente al receptor antigénico de células B (inhibidores de BCR - BCRI) molécula vital para la supervivencia de la célula leucémica; el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales y los antagonistas de la proteína antiapoptótica Bcl-2 (Bcl-2 antagonistas - Bcl2a), todos ellos han supuesto un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad.

Quisiera enfatizar que la introducción de estos nuevos agentes han supuesto un importante paso hacia delante en el empleo de una medicina de precisión para los pacientes con LLC.

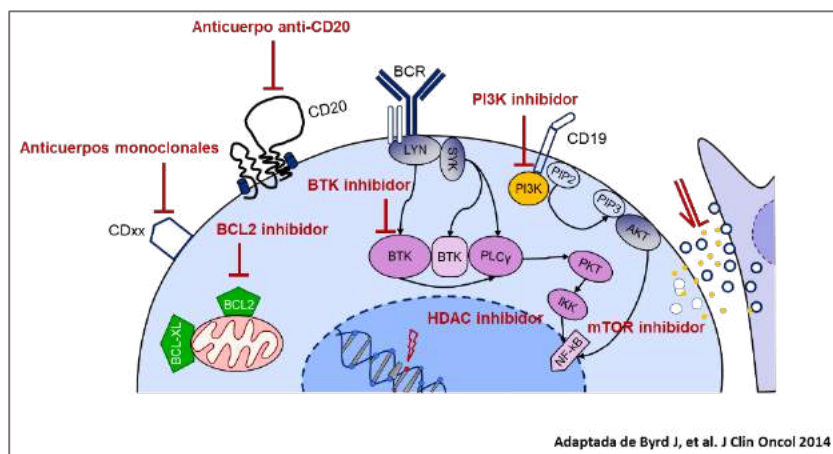


Figura 10: Tratamientos biológicos en la LLC⁵³

El primer aspecto relevante de todos estos agentes y a diferencia de lo comentado con los tratamientos convencionales, es el mecanismo de acción de los mismos. Estos nuevos tratamientos biológicos actúan de forma específica frente a moléculas que tienen un nivel elevado de expresión o bien están activadas en las células leucémicas de manera que no inducen daño en DNA y por tanto, no tienen los efectos secundarios observados en el contexto de los tratamientos convencionales como la quimioterapia y/o radioterapia. Es importante mencionar que el daño celular inducido por agentes como la quimioterapia convencional o radioterapia puede tener como consecuencia no sólo efectos a corto plazo sino también a largo plazo, principalmente efectos leucemógenos, y por tanto, mayor riesgo de cánceres secundarios al tratamiento.

En este sentido, hasta la fecha, estos efectos secundarios no deseables no han sido reportados en el contexto de estos nuevos tratamientos biológicos. El segundo aspecto relevante y no por ello menos importante es que estos fármacos biológicos que inducen muerte celular sin provocar daño en DNA, han demostrado ser altamente efectivos en pacientes con LLC de muy alto riesgo, es decir, pacientes con presencia de mutaciones y/o alteraciones citogenéticas asociadas a mal pronóstico tales como la presencia de mutaciones de *TP53* y/o del (17p) así como ausencia de mutaciones de los genes IGVH. Previa a la introducción de estos fármacos, los pacientes de muy alto riesgo fallecían prácticamente todos en menos de 2 años, y con éstos nuevos tratamientos existen datos a 7 años que apuntan que más del 80% de éstos están vivos.¹⁷ A continuación y de manera muy sintetizada detallo las distintas estrategias terapéuticas disponibles.

Ibrutinib, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), una enzima importante en la amplificación de la señalización

del receptor de células B (RCB), representó el primer paso en la era de las terapias dirigidas en la LLC. Este fármaco actúa interrumpiendo la señalización del RCB y otros circuitos entre las células de LLC y el microambiente que son esenciales para la supervivencia de la célula leucémica. Este agente se aprobó inicialmente en el año 2014 en pacientes con LLC previamente tratados y de alto riesgo por las distintas agencias reguladoras, la Food and Drug Administration (FDA), posteriormente la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Posteriormente en base a los resultados obtenidos en ensayos en fase III se amplió la aprobación para todos los pacientes con LLC.

Acalabrutinib es un inhibidor de BTK de la segunda generación más selectivo que ibrutinib que también ha sido aprobado por la FDA en el año 2019 y más recientemente por la EMA en noviembre del año 2020 para el tratamiento de los pacientes con LLC en primera línea o en recaída. Su aprobación está pendiente en España, pero este fármaco al ser más selectivo que ibrutinib podría ser el tratamiento de referencia para muchos pacientes con LLC.

Otros inhibidores de la señalización del RCB y que han sido aprobados por las agencias reguladoras son los inhibidores de la fosfatidil inositol 3-quinasa en la isoforma δ , tales como Idelalisib, aunque Idelalisib es un fármaco efectivo su perfil de toxicidad ha sido un factor limitante y en consecuencia se emplea poco para el tratamiento de los pacientes con LLC.

Y el último fármaco disponible en la era de las terapias dirigidas es Venetoclax, un inhibidor selectivo oral de la proteína antiapoptótica BCL2, que se aprobó por primera vez en el año 2016 como monoterapia para pacientes con LLC con enfermedad re-

fractaria o de alto riesgo por presencia de alteraciones de *TP53*. Este agente fue aprobado más recientemente como un régimen de duración fija en combinación con rituximab para pacientes con LLC en recaída o refractaria, o en combinación con obinutuzumab para pacientes tratados en primera línea.

Como consecuencia, la aprobación de todos estos fármacos ha supuesto un cambio en los algoritmos de tratamiento de los pacientes con LLC siendo indicados a día de hoy en todas las guías internacionales y nacionales. En las mismas se constata que previa al inicio del tratamiento de un individuo con LLC se debe realizar un análisis molecular para determinar la mejor terapia para aquel paciente.^{20,21}

Aun siendo estos logros un gran avance, muy recientemente se ha descrito mecanismos de resistencia a estos fármacos, de manera que hay algunos pacientes que pierden la respuesta al tratamiento, y la enfermedad aparece de nuevo. En este sentido y dentro del seno de ensayos clínicos se están investigando combinaciones de distintos tratamientos biológicos con el objetivo de evitar la aparición de resistencias.¹⁷

Otro ámbito que está siendo objeto de intensa investigación es el desarrollo de células CAR-T, es decir, células T genéticamente modificadas para atacar antígenos específicos del tumor como pueda ser el antígeno CD19 en cuyo caso se denominan CART-CD19. Estudios preliminares con células CART en pacientes con LLC están demostrando resultados muy prometedores, aunque debo decir que este campo se encuentra mucho más avanzado en otras enfermedades hematológicas como son la leucemia aguda linfoblástica del niño o el linfoma B difuso de células grandes, ello es debido principalmente a que una de las características de la LLC son los déficits en el sistema inmune de éstos pacientes, de manera que

dado que para la terapia CART se emplean células autólogas del sistema inmune del mismo paciente en el caso de la LLC resulta complicado que éstas células sean suficientemente activas frente al tumor.^{53,54}

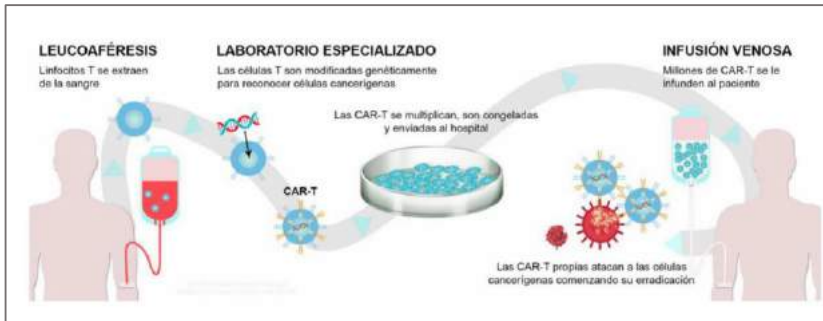


Figura 11: Esquema general del proceso de desarrollo células CART-CD19 (esquema Consejería Sanidad Comunidad de Madrid)



❧ 8. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN EL TRATAMIENTO DE LA LLC

La pandemia COVID-19 está desafiando el manejo de pacientes con cáncer. Como mencionado a lo largo de este escrito, la LLC afecta principalmente a las personas mayores y por tanto muchos de los pacientes tienen otras enfermedades concomitantes o comorbilidades. Este hecho junto con el grave déficit del sistema inmune que caracteriza esta enfermedad sugiere que pacientes con LLC que se infecten por el virus SARS-CoV2 podrían tener una enfermedad más grave que la población general. En este sentido distintas organizaciones en Estados Unidos y la European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia han realizado un análisis detallado del manejo de los pacientes con LLC con infección COVID-19. Si bien hay aún muchos aspectos que no se conocen, los análisis preliminares apuntan a que en pacientes con LLC que presenten signos de progresión clínica es importante que sean tratados y no diferir el tratamiento ya que de dichos análisis se deduce que la evolución clínica de los pacientes que se infecten por SARS-CoV2 y que por tanto padecen COVID-19 es más favorable si el cáncer está bajo control. Otra pregunta clave, es cuál sería la opción terapéutica preferible para los pacientes con LLC en el contexto de esta pandemia, teniendo en cuenta, la saturación que sufren los servicios hospitalarios y las medidas de confinamiento que limitan la movilidad de los pacientes y que además tienen como objetivo minimizar el riesgo de contagios. En este sentido, las recomendaciones internacionales apuntan al uso de tra-

tamientos biológicos y evitar el uso de tratamientos convencionales que aún a día de hoy se emplean en algunos pacientes.^{55,56}

Asimismo, en la actualidad se están investigando distintas estrategias terapéuticas para la infección COVID-19 entre las que destacan fármacos que se emplean para el tratamiento de la LLC, en particular inhibidores del BCRI que por su impacto en el sistema inmune podrían ser una alternativa de tratamiento para la infección COVID-19. Existen datos preliminares que sugieren que pacientes con LLC que están recibiendo tratamiento con BTKi y sufran la infección COVID-19 podrían tener un curso más leve de la infección por el potencial efecto protector que podría ejercer estos fármacos en el sistema inmune y en el control de la respuesta inflamatoria desencadenada por el virus en lo que se denomina la fase grave de la infección y que lleva al fracaso pulmonar de los pacientes con infección por SARS-CoV2. A continuación se ilustra las fases de la infección y a qué nivel los tratamientos con BTKi podrían actuar.^{57,58}

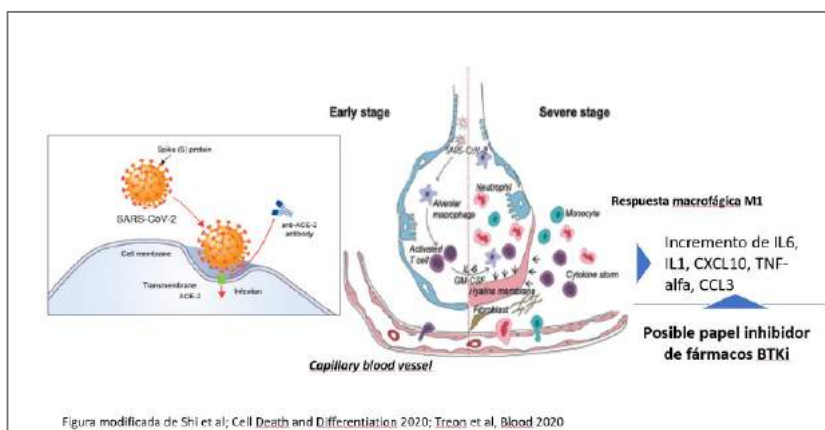


Figura 12: Infección COVID-19: dos fases en respuesta inmune^{57,58}



❧ 9. CONCLUSIONES

La LLC es una enfermedad de la sangre que a día de hoy se considera incurable y que su curso sufre una evolución extremadamente heterogénea tanto desde el punto de vista clínico como biológico. Ello se ha puesto de manifiesto principalmente por la introducción en los últimos años de técnicas de citogenética y secuenciación masiva que han permitido caracterizar con más precisión el perfil genético de los pacientes con LLC y ahondar en el conocimiento de alteraciones moleculares que ocurren de forma recurrente en algunos subgrupos de pacientes.

Este conocimiento ha ido acompañado de la introducción de nuevos tratamientos biológicos dirigidos a dianas moleculares específicas y que en definitiva, han permitido diseñar tratamientos personalizados en algunos pacientes que padecen LLC. Sin embargo, cabe mencionar que esta aproximación no es posible en todos los pacientes y que por tanto la investigación en este sentido es clave para seguir avanzando en este conocimiento de la medicina personalizada.

Ahora bien para que todo esto sea una realidad y consigamos los avances deseados en el marco de la investigación, se requiere de planes estratégicos nacionales que fomenten su implementación para evitar inequidades diagnósticas y terapéuticas en el ámbito global.

Además la implementación de esta estrategia debe venir acompañada de proyectos de investigación, indicadores de calidad, historias clínicas electrónicas que integren los datos de los pa-

cientes y que permitan compartir la información generada, hacer uso del big data, todo ello bajo un marco regulatorio que asegure el tratamiento de los datos y la confidencialidad de la información, de manera, que el conjunto de todos estos aspectos finalmente redunde en una mejor atención al paciente con cáncer.



❧ 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(4):233-250. doi:10.1038/s41571-019-0299-9
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-1351. doi:10.1126/science.1058040
3. Ersek JL, Black LJ, Thompson MA, Kim ES. Implementing Precision Medicine Programs and Clinical Trials in the Community-Based Oncology Practice: Barriers and Best Practices. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2018;38:188-196. doi:10.1200/EDBK_200633
4. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102019. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102019
5. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632
6. Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(5):651-664. doi:10.1016/j.mayocp.2018.03.002

7. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011;475(7354):101-105. doi:10.1038/nature10113
8. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526(7574):519-524. doi:10.1038/nature14666
9. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152(4):714-726. doi:10.1016/j.cell.2013.01.019
10. Rodríguez-Vicente AE, Bikos V, Hernández-Sánchez M, Malcikova J, Hernández-Rivas J-M, Pospisilova S. Next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia: recent findings and new horizons. *Oncotarget*. 2017;8(41):71234-71248. doi:10.18632/oncotarget.19525
11. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010;24(12):2072-2079. doi:10.1038/leu.2010.208
12. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21(1):1-3. doi:10.1038/sj.leu.2404457
13. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(3):995-1004. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1630
14. Moreno C, Montserrat E. New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev*. 2008;22(4):211-219. doi:10.1016/j.blre.2008.03.003

15. Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19 Suppl 7:vii320-5. doi:10.1093/annonc/mdn460
16. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(5):460-473. doi:10.1056/NEJMra1908213
17. Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2020;2020(1):33-40. doi:10.1182/hematology.2020000086
18. Moia R, Patriarca A, Schipani M, et al. Precision Medicine Management of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3). doi:10.3390/cancers12030642
19. Pospisilova S, Sutton L-A, Malcikova J, et al. Innovation in the prognostication of chronic lymphocytic leukemia: how far beyond TP53 gene analysis can we go? *Haematologica*. 2016;101(3):263-265. doi:10.3324/haematol.2015.139246
20. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398
21. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(1):12-20. doi:10.6004/jnccn.2019.0002
22. Hamamoto R, Suvarna K, Yamada M, et al. Application of Artificial Intelligence Technology in Oncology: Towards the Establishment of Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12). doi:10.3390/cancers12123532

23. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H et al. (Eds). WHO Classification of Tumours of Haemato-poietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition).
24. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e14-e24. doi:10.1016/S2352-3026(17)30232-6
25. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2010;116(20):4777-4787. doi:10.1002/cncr.25292
26. Wu S-J, Lin C-T, Agathangelidis A, et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: clinical and pathogenetic implications. *Haematologica.* 2017;102(6):1085-1090. doi:10.3324/haematol.2016.157552
27. Berndt SI, Skibola CF, Joseph V, et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(8):868-876. doi:10.1038/ng.2652
28. Slager SL, Benavente Y, Blair A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):41-51. doi:10.1093/jncimonographs/lgu001
29. Rawstron AC, Kreuzer K-A, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):121-128. doi:10.1002/cyto.b.21595

30. Mora A, Bosch R, Cuellar C, et al. CD200 is a useful marker in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(2):143-148. doi:10.1002/cyto.b.21722
31. Roessner PM, Seiffert M. T-cells in chronic lymphocytic leukemia: Guardians or drivers of disease? *Leukemia.* 2020;34(8):2012-2024. doi:10.1038/s41375-020-0873-2
32. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood.* 2010;116(23):4771-4776. doi:10.1182/blood-2010-05-286500
33. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2011;154(1):14-22. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08707.x
34. Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1643-1650. doi:10.3109/10428194.2014.957203
35. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(10):861-868. doi:10.1093/jnci/91.10.861
36. Moreno C, Ritgen M, Rawstron A. Is MRD eradication a desirable goal in CLL? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010;23(1):97-107. doi:10.1016/j.beha.2010.01.005
37. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cn-cr2820480131>3.0.co;2-v

38. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*. 2016;128(17):2109. doi:10.1182/blood-2016-08-737650
39. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62(3):567-575. doi:10.1111/j.1365-2141.1986.tb02969.x
40. Montserrat E, Villamor N, Reverter JC, et al. Bone marrow assessment in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: aspirate or biopsy? A comparative study in 258 patients. *Br J Haematol*. 1996;93(1):111-116. doi:10.1046/j.1365-2141.1996.449988.x
41. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-1916. doi:10.1056/NEJM200012283432602
42. Montserrat E, Moreno C. Genetic lesions in chronic lymphocytic leukemia: clinical implications. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(6):609-614. doi:10.1097/CCO.0b013e328331b702
43. Lazarian G, Guièze R, Wu CJ. Clinical Implications of Novel Genomic Discoveries in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(9):984-993. doi:10.1200/JCO.2016.71.0822
44. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847.
45. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-

- 21 gene. *Blood*. 2005;105(4):1678-1685. doi:10.1182/blood-2004-07-2606
46. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1764-1775. doi:10.1056/NEJMoa023143
47. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-790. doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8
48. Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: Progress and uncertainty. *Cancer*. 2019;125(21):3699-3705. doi:10.1002/cncr.32353
49. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(18):4079-4088. doi:10.1200/JCO.2005.12.051
50. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9747):1164-1174. doi:10.1016/S0140-6736(10)61381-5
51. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(16):1921-1924. doi:10.1182/blood-2015-05-647925
52. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, Urbano-Ispizua A, Giné E, Bosch F. How I treat refractory CLL. *Blood*.

- 2006;107(4):1276-1283. doi:10.1182/blood-2005-02-0819
53. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132(9):892-902. doi:10.1182/blood-2018-01-826008
54. Gauthier J, Hirayama A V, Purushe J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*. 2020;135(19):1650-1660. doi:10.1182/blood.2019002936
55. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134-1143. doi:10.1182/blood.2020006965
56. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia*. 2020;34(9):2354-2363. doi:10.1038/s41375-020-0959-x
57. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-1454. doi:10.1038/s41418-020-0530-3
58. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020;135(21):1912-1915. doi:10.1182/blood.2020006288



❧ 11. FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Evolución histórica de la medicina de precisión en el marco de la LLC (modificada de Sarka et al, Haematologica 2016) ¹⁹

Figura 2: Incidencia global de la LLC por cada 100.000 habitantes

Figura 3: Ratio de incidencia por 100.000 habitantes en hombres y mujeres²⁴

Figura 4: Morfología e inmunofenotipo típico de la célula de la LLC (Elaboración propia)

Figura 5: Esquema del número de células de LLC en una “Remisión Completa” ³⁵

Figura 6: Cronología de los hechos más relevantes descubiertos mediante estudios de secuenciación de nueva generación en la LLC¹⁰

Figura 7: Alteraciones moleculares descritas en la LLC

Figura 8: Factores pronósticos versus factores predictores de respuesta¹⁴

Figura 9: Factores pronósticos y predictores de respuesta en la LLC⁴⁷

Figura 10: Tratamientos biológicos en la LLC⁵³

Figura 11: Esquema general del proceso de desarrollo células CART-CD19 (esquema Consejería Sanidad Comunidad de Madrid)

Figura 12: Infección COVID-19: dos fases en respuesta inmune^{57,58}

Tabla 1: Estadios clínicos de Binet y Rai²⁴



Discurso de contestación

Excma. Sra. Dra. María de los Ángeles Calvo Torras

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores,
Excmos. Sres. Académicos presentes en la sala o que nos
acompañan telemáticamente
Familiares y amigos de la Dra. Carol Moreno Atanasio

Permítanme que inicie mi intervención en el Solemne Acto de ingreso de la Dra. Carol Moreno Atanasio como Académica Numeraria, manifestando mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia Europea de Doctores y en especial a su Presidente, Excmo. Sr. Dr. D. Alfredo Rocafort Nicolau por haberme concedido el honor de dar la bienvenida a la recipiendaria en nombre de la Corporación, mediante la lectura del discurso preceptivo que me permitirá compartir con Vdes. , los innegables méritos de la Dra. Moreno, así como realizar una breve glosa del contenido de su brillante discurso, de interés y actualidad indiscutible como ya hemos podido apreciar.

Hoy, la Academia se honra en acoger entre sus miembros a una joven y brillante científica que no solo destaca por su labor investigadora, reconocida a nivel internacional, sino también por su tarea asistencial, diaria como médico y su labor docente.

La Dra. Carol Moreno, obtuvo la licenciatura en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona en el año 1995 y posteriormente, en el año 2001, desarrolló la especialidad en Hematología, en el Hospital de Bellvitge.

Cinco años más tarde, obtuvo el título de Doctor en Medicina, desarrollando su actividad en el Hospital Clínic de Barcelona. La tesis doctoral, con la que alcanzó la máxima calificación, le permitió introducirse y profundizar en el valor pronóstico de

la enfermedad residual mínima en pacientes con leucemia linfática crónica tras recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Realizó una estancia post-doctoral en el *Feinstein Institute for Medical Research*, de New York donde amplió su conocimiento en aspectos de la biología celular de la leucemia linfática crónica.

En la actualidad la Dra. Moreno trabaja en Barcelona como consultora en el Departamento de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en donde combina su actividad clínica como hematóloga con su labor investigadora en el Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau (IIB-Sant Pau). Sobre ella, recae la responsabilidad del programa clínico en procesos de leucemia linfática crónica y es investigadora principal de ensayos clínicos y proyectos traslacionales de la citada enfermedad.

Su principal área de interés en el ámbito de la investigación se centra en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que intervienen en la historia natural de la leucemia linfática crónica, así como en la caracterización de las células residuales leucémicas.

Los avances logrados en este campo, han sido objeto de más de 70 artículos revisados por pares en revistas científicas de alto índice de impacto tales como *Lancet Oncology*, *Blood*, *Haematologica* y *Journal of Clinical Oncology*.

La Dra. Moreno es miembro de la junta directiva de la Asociación Europea de Hematología (EHA) en la que entre otras tareas destaca como directora de cursos europeos docentes tales como el *Clinical Research Training in Hematology* (CRTH).

En el área de la leucemia linfática crónica, cabe resaltar que es miembro de la Junta Directiva de uno de los organismos internacionales más relevantes en el estudio de esta enfermedad, el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iw-CLL) y el *European Research Initiative for Chronic Lymphocytic Leukaemia* (ERIC), habiendo participado muy activamente en la definición de varias guías internacionales para el análisis del estado mutacional de los genes de las inmunoglobulinas y en la estandarización de técnicas de citometría de flujo para el estudio de la enfermedad residual mínima.

Debido a su dedicación a esta rama de la investigación, la oficina del grupo *European Research Initiative for Chronic Lymphocytic Leukaemia* (ERIC) que ella misma dirige, tiene, actualmente, su sede, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y ello ha permitido llevar a cabo actividades internacionales desde Barcelona, destacando la organización del primer congreso del grupo ERIC en Barcelona en octubre del año 2018, y segunda edición en el año 2020.

A nivel nacional, la Dra. Moreno colabora con la sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) de la que formó parte de la Junta Directiva a lo largo de los años 2018 y 2019. En la actualidad es la coordinadora del Comité de Investigación de dicha sociedad.

Paralelamente a su actividad docente e investigadora en la SEHH, es secretaria del grupo español de Hematogeriátría desde el año 2014, habiendo organizado seis *Workshops*, que se han celebrado anualmente. Asimismo, contribuye en la docencia de esta materia mediante su notoria participación en la redacción de libros e impartiendo cursos *online* en el área de Hematogeriátría.

La Hematología, como especialidad, abarca todos los aspectos relacionados con la fisiología de la sangre y los órganos hematopoyéticos, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades benignas y malignas de la sangre, el estudio del sistema de hemostasia y coagulación, y todos los aspectos relacionados con la medicina transfusional, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La función profesional del hematólogo cubre todas las vertientes del ejercicio de la especialidad. Muchos de los más de 2.600 especialistas en esta ciencia son figuras internacionalmente reconocidas y contribuyen a que la Hematología sea una de las vertientes de la medicina española con más prestigio en el exterior.

Claro exponente de esta afirmación es la Dra. Moreno, que goza de un merecido reconocimiento a nivel nacional e internacional, siendo considerada *Key Opinion Leader* en el campo de la leucemia linfática crónica y en consecuencia, participa activamente como ponente y conferenciante invitada en las diversas reuniones internacionales que se desarrollan en el área de la Hematología.

Tras lo expuesto, no nos puede sorprender el tema que la Dra. Moreno ha elegido, para su discurso de ingreso: **Cambio de paradigma en la Medicina: La Leucemia Linfocítica Crónica como ejemplo de Medicina de Precisión.**

La leucemia linfocítica crónica (LLC), como nos ha ilustrado la Dra. Moreno, es una modalidad de cáncer de avance lento en la médula ósea y la sangre, en la cual los linfocitos se transforman en cancerosos por lo que se multiplican de forma anómala.

Actualmente, mejorar la calidad de vida de los pacientes con leucemia linfocítica crónica es posible, gracias a la medicina de precisión, que actúa sólo frente a las células enfermas y protege a las sanas.

Con la medicina de precisión, como ha argumentado la Dra. Moreno, se puede actuar sobre una estructura específica y, no afectar a tejidos sanos, por lo que es mucho más efectiva y su toxicidad mucho menor.

Por consiguiente, como ya ha indicado la beneficiaria, la medicina de precisión es considerada por muchos un nuevo paradigma médico, que ya ha mostrado su enorme potencial en las diferentes especialidades médicas reconocidas actualmente. Tomando como referencia el perfil genético de cada paciente, es posible el tratamiento y la prevención de enfermedades de forma personalizada, logros de gran actualidad pero que sin duda recuperan las enseñanzas de Galeno, que nunca deberíamos olvidar: “No debemos tratar o hablar de enfermedades, sino de enfermos.”

Muchos pacientes aquejados de leucemia linfocítica crónica presentan anemia, se sienten muy fatigados y pueden ser más susceptibles a manifestar infecciones debido a la deficiencia de glóbulos blancos normales. En fases más avanzadas, se detecta la presencia de crecimientos ganglionares que normalmente no se resuelven con un tratamiento simple. Pueden extenderse a otros tejidos fuera de la médula ósea como el hígado o el bazo y con ello, comprometer la vida de los pacientes.

Como se nos ha comentado, éste es uno de los padecimientos en los que más avances se han logrado en cuanto a tratamientos, específicamente en medicina de precisión, basada en la apoptosis, un mecanismo natural programado genéticamente que permite la eliminación de las células innecesarias.

En esta enfermedad, el principio que la convierte en maligna se basa en que el mecanismo de muerte celular programada se altera genéticamente y las células no solo se dividen rápidamente, sino que se acumulan.

A partir de la medicina de precisión se ha logrado disponer de medicamento que puede desbloquear o reemplazar a las sustancias que propician este mecanismo y restablecer el orden normal, lo que obliga a que la célula maligna, muera y no interfiera con la función del organismo.

Los avances producidos en el diseño de fármacos dirigidos específicamente contra dianas biológicas de la enfermedad están abriendo una puerta a la esperanza para los pacientes que no responden bien a la terapia convencional con quimioterapia.

El desarrollo de la medicina de precisión está muy avanzado en el ámbito de la LLC, con diferentes tratamientos en desarrollo dirigidos a antígenos específicos (anticuerpos monoclonales y las propias células T-CAR), a dianas moleculares específicas (BTK, PI3K, BCL2) o a alteraciones moleculares propias de la enfermedad (NOTCH1, SF3B1).

Con respecto al futuro, cabe destacar que, los expertos afirman: “Una vez se ha podido comprobar que las terapias dirigidas (inhibidores de BTK, PI3K o BCL2, o anticuerpos monoclonales) tienen una eficacia inusitada en esta enfermedad, el siguiente paso lógico es su combinación con el tratamiento secuencial para intentar erradicar la enfermedad y así evitar que mute o se vuelva más agresiva, algo que ya se está probando en la mayoría de los ensayos clínicos están en marcha”.

En los últimos años, vivimos un momento histórico en el conocimiento de esta enfermedad, con un auténtico cambio de paradigma en lo que a su tratamiento se refiere. Y a ello ha contribuido y contribuye de forma notoria nuestra nueva Académica.

Enhorabuena Dra. Moreno por su magnífico discurso, sin duda inicio formal de sus actividades en la Real Academia Europea de Doctores que se honra y enriquece con la incorporación de una nueva académica a la que recibimos con los brazos abiertos y con el deseo de que entre todos y con su inestimable colaboración seamos capaces de dar fiel cumplimiento a la misión encomendada a los académicos y por ende a la academia y que como bien sabemos, incluye: buscar la verdad, defender la vida, trabajar para y por la ciencia y proclamar la convivencia intercultural.

Muchas gracias a todos por su amabilidad al escucharme.



PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins,

Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excma. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excma. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directorio 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excma. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Dr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Dr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Àngel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia))2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: “*Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion*”; Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delcós, Doctor en Medicina i Cirurgia: “*L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare*”; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: “*Nouvelles stratégies oncologiques*”; Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: “*Les résistences bactériennes a les antibiotiques*”. 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques i Em-

presarials, i contestació de l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Lloret i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joan Trayter i García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Anton Plannell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excm. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemática de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excma. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. José E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Guillermo Sánchez Vilariño, Doctor Ciències Econòmiques i Financeres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb els ponents Excm. Sr. Dr. Joan Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excma. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm. Sr. Dr. Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Els Ponts: Història i repte a l'enginyeria estructural (Sessió Acadèmica dels acadèmics numeraris Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, amb els Ponents Il·lm. Sr. Dr. Angel C. Aparicio Bengoechea, Professor i Catedràtic de Ponts de l'escola Tècnica Superior d'Enginyers de Camins, Canals i Ports de Barcelona, Il·lm. Sr. Dr. Ekkehard Ramm, Professor, institute Baustatik) 2008.

Marketing político y sus resultados (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Francisco Javier Maqueda Lafuente, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Modelo de predicción de "Enfermedades" de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009.

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Girone-lla i Coll, Doctor en Medicina) 2009.

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mugur Isarescu, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2009.

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Teresa Freixas Sanjuán, Doctora en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

La economía china: Un reto para Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jose Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010.

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres, Doctor en Dret i Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil i Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad del Alzheimer (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències econòmiques i Dret) 2010.

Los Estados Unidos y la hegemonía mundial: ¿Declive o reinvencción? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mario Barquero i Cabrero, Doctor en Economia i Empresa, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

El derecho del Trabajo encrucijada entre los derechos de los trabajadores y el derecho a la libre empresa y la responsabilidad social corporativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Manuel Subirana Canterell) 2011.

Una esperanza para la recuperación económica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Lafuente, Doctor en Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2011.

Certes i incertes en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Malvey, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc, Doctor en Econòmiques i Dret) 2011.

Una mejor universidad para una economía más responsable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Senén Barro Ameneiro, Doctor en

Ciències de la Computació i Intel·ligència, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2012.

La transformació del món després de la crisi. Una anàlisi polièdrica i transversal (Sessió inaugural del Curs Acadèmic 2012-2013 on participen com a ponents: l'Excm. Sr. Dr. José Juan Pintó Ruiz, Doctor en Dret: “*El Derecho como amortiguador de la inequidad en los cambios y en la Economía como impulso rehumanizador*”, Excm. Sra. Dra. Rosmarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut: “*Salut: mitjà o finalitat?*”, Excm. Sr. Dr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres: “*Globalización Económico-Cultural y Repliegue Identitario*”, Excm. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Econòmiques: “*La ciencia ante el desafío de un futuro progreso social sostenible*” i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibañez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports: “*El reto de la transferencia de los resultados de la investigación a la industria*”), publicació en format digital www.reialacademiadoctors.cat, 2012.

La quantificació del risc: avantatges i limitacions de les assegurances (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. M. Teresa Anguera i Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres-Psicologia) 2013.

El procés de la visió: de la llum a la consciència (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Ignasi Barraquer i Compte, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques) 2013.

Formación e investigación: creación de empleo estable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mario Barquero Cabrero, Doctor en Economia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2013.

El sagrament de l'Eucaristia: de l'Últim Sopar a la litúrgia cristiana antiga (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escripura, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres) 2013.

Al hilo de la razón. Un ensayo sobre los foros de debate (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear, y contestación por la académica de número Excm. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

**Colección Real Academia Europea de Doctores
Fundación Universitaria Eserp**

1. *La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2014.
ISBN: 978-84-616-8659-9, Dipòsit Legal: B-5605-2014
2. *Información financiera: luces y sombras* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-8830-2, Depósito Legal: B-6286-2014
3. *Crisis, déficit y endeudamiento* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-616-8848-7, Depósito Legal: B-6413-2014
4. *Les empreses d'alt creixement: factors que expliquen el seu èxit i la seva sostenibilitat a llarg termini* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Oriol Amat i Salas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trias de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2014.
ISBN: 978-84-616-9042-8, Dipòsit Legal: B-6415-2014

5. *Estructuras metálicas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Joan Olivé Zaforteza, Doctor en Ingeniería Industrial y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9671-0, Depósito Legal: B-7421-2014

6. *La acción exterior de las comunidades autónomas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Bové Montero, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9672-7, Depósito Legal: B-10952-201

7. *El eco de la música de las esferas. Las matemáticas de las consonancias* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Vicente Liern Carrión, Doctor en Ciencias Matemáticas (Física Teórica) y contestación por la académica de número Excma. Sra. Dra. Pilar Bayer Isant, Doctora en Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-616-9929-2, Depósito Legal: B-11468-2014

8. *La media ponderada ordenada probabilística: Teoría y aplicaciones* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Maria Merigó Lindahl, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Ciencias Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0137-7, Depósito Legal: B-12322-2014

9. *La abogacía de la empresa y de los negocios en el siglo de la calidad* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. María José Esteban Ferrer, Doctora en Economía y Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2014.
ISBN: 978-84-617-0174-2, Depósito Legal: B-12850-2014

10. *La ciutat, els ciutadans i els tributs* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2014.
ISBN: 978-84-617-0354-8, Dipòsit Legal: B-13403-2014

11. *Organización de la producción: una perspectiva histórica* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Joaquín Bautista Valhondo, Doctor en Ingeniería Industrial y del Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Llovera Sáez, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-0359-3, Depósito Legal: B 13610-2014
12. *Correlación entre las estrategias de expansión de las cadenas hoteleras Internacionales y sus rentabilidades* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Onofre Martorell Cunill, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teología) 2014.
ISBN: 978-84-617-0546-7, Depósito Legal: B 15010-2014
13. *La tecnología, detonante de un nuevo panorama en la educación superior* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Lluís Vicent Safont, Doctor en Ciencias de la Información y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0886-4, Depósito Legal: B 16474-2014
14. *Globalización y crisis de valores* (Discurso de ingreso del académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Lorenzo Gascón, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por la académica de número Excmo. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-617-0654-9, Depósito Legal: B 20074-2014
15. *Paradojas médicas* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente para Venezuela Excmo. Sr. Dr. Francisco Kerdel-Vegas, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Llort Brull, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-1759-0, Depósito Legal: B 20401-2014
16. *La formación del directivo. Evolución del entorno económico y la comunicación empresarial* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Juan Alfonso Cebrián Díaz, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y del Excmo. Sr. Dr. Juan Ma-

ría Soriano Llobera, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y Doctor en Ciencias Jurídicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

ISBN:978-84-617-2813-8, Depósito Legal: B 24424-2014

17. *La filosofia com a cura de l'ànima i cura del món* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2014.

ISBN: 978-84-617-2459-8, Dipòsit Legal: B 24425-2014

18. *Hacia una Teoría General de la Seguridad Marítima* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-617-3623-2, Depósito Legal: B 27975-2014

Colección Real Academia Europea de Doctores

19. *Pensamiento Hipocrático, Biominimalismo y Nuevas Tecnologías. La Innovación en Nuevas Formas de Tratamiento Ortodóncico y Optimización del Icono Facial* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-606-5615-9, Depósito Legal: B 3966-2015

20. *Determinantes de las Escuelas de Pensamiento Estratégico de Oriente y Occidente y su contribución para el Management en las Organizaciones del Siglo XXI.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para Chile Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Garrido Morales, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.

ISBN:978-84-606-6176-4, Depósito Legal: B 5867-2015

21. *Nuevos tiempos, nuevos vientos: La identidad mexicana, cultura y ética en los tiempos de la globalización.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Manuel Medina Elizondo, Doctor en Ciencias de la Administración, y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.
ISBN: 78-84-606-6183-2, Depósito Legal: B 5868-2015

22. *Implante coclear. El oído biónico.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Barraquer Moner, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-6620-2, Depósito Legal: B 7832-2015

23. *La innovación y el tamaño de la empresa.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Carlos Mallo Rodríguez, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-6621-9, Depósito Legal: B 7833- 2015

24. *Geologia i clima: una aproximació a la reconstrucció dels climes antics des del registre geològic* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Salas Roig, Doctor en Geologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2015.
ISBN: 978-84-606-6912-8, Dipòsit Legal: B 9017-2015

25. *Belleza, imagen corporal y cirugía estética* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Serra i Renom, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-7402-3, Depósito Legal: B 10757-2015

26. *El poder y su semiología* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Michael Metzeltin, Doctor en Filología Románica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-7992-9, Depósito Legal: B 13171-2015

27. *Atentados a la privacidad de las personas* (Discurso de ingreso del académico de honor Excmo. Sr. Dr. Enrique Lecumberri Martí, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9163-1, Depósito Legal: B 17700-2015

28. *Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina y Cirugía y Doctor en Lengua Española y Literatura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9641-4, Depósito Legal: B 17701-2015

29. *Las políticas monetarias no convencionales: El Quantitative Easing*” (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Economía y Administración de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-608-299-1, Depósito Legal: B 25530-2015

30. *La utopía garantista del Derecho Penal en la nueva “Edad Media”* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Fermín Morales Prats, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN- 978-84-608-3380-2, Depósito Legal: B 26395-2015

31. *Reflexions entorn el Barroc* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador de Brocà Tella, Doctor en Filosofia i lletres, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil Ribas, Doctor en Teologia) 2016.
ISBN- 978-84-608-4991-9, Depósito Legal: B 30143-2015

32. *Filosofia i Teologia a Incerta Glòria. Joan Sales repensa mig segle de cultura catalana* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana i Closa, Doctor en teologia i doctor en filosofia, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba i Roselló, Doctor en teologia i doctor en filosofia) 2016.
ISBN- 978- 84- 608-5239-1, Depósito Legal: B 1473-2016

33. *Empresa familiar: ¿Sucesión? ¿Convivencia generacional?* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN- 978 84 6085663-4, Depósito Legal: B 3910-2016

34. *Reflexiones y alternativas en torno a un modelo fiscal agotado.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antoni Durán-Sindreu Buxadé, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN- 978-84-608-5834-8, Depósito Legal: B 4684-2016

35. *La figura del emprendedor y el concepto del emprendimiento.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antonio Pulido Gutiérrez, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Alta Administración de Empresas) 2016.
ISBN- 978-84-608-5926-0, Depósito Legal: B 4685-2016

36. *La Cirugía digestiva del siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Carlos García-Valdecasas Salgado, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-6086034-1, Depósito Legal: B 5802-2016

37. *Derecho civil, persona y democracia* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Alfonso Hernández-Moreno, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-6838-5, Depósito Legal: B 7644-2016

38. *Entendiendo a Beethoven* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Tapia García, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-7507-9, Depósito Legal: B 10567-2016

39. *Fútbol y lesiones de los meniscos* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ramon Cugat Bertomeu, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-8578-8, Depósito Legal: B 12876-2016

40. *¿Hacia un nuevo derecho de gentes? El principio de dignidad de la persona como precursor de un nuevo derecho internacional* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Santiago J. Castellà Surribas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-8579-5, Depósito Legal: B 14877-2016

41. *L'empresa més enllà de l'obra estètica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2016.
ISBN: 978-84-608-9360-8, Depósito Legal: B 15757-2016

42. *El reto de mejorar la calidad de la auditoria* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2016.
ISBN: 978-84-608-9688-3, Depósito Legal: B 16347-2016

43. *Geografia, diffusione e organizzazione cristiana nei primi secoli del cristianesimo* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Angelo Di Berardino, Doctor en Teología - Doctor en Historia y Filosofía y contestación por el académico de número Excmo. y Mgfc. Sr. Rector Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escritura) 2016.
ISBN: 978-84-617-5090-0, Depósito Legal: B 21706-2016

44. *Los cónsules de Ultramar y Barcelona* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Dr. Albert Estrada-Rius, Doctor en Derecho y Doctor en Historia y contestación por el académico de

número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-5337-6, Depósito Legal: B 21707-2016

45. *El implante dental y la Osteointegración* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Carlos Aparicio Magallón, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-5598-1, Depósito Legal: B-22187-2016

46. *La empresa social compitiendo en el mercado: principios de buen gobierno* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra Torres, Doctor en Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.

ISBN: 978-84-617-5971-2, Depósito Legal: B-23123-2016

47. *Incertidumbre y neurociencias: pilares en la adopción de decisiones* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jorge Bachs Ferrer, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Ciencias Políticas y Económicas) 2016.

ISBN: 978-84-617-6138-8, Depósito Legal: B-23124-2016

48. *¿Puede el marketing salvar al mundo? Expectativas para la era de la escasez* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Luis Nueno Inieta, Doctor of Business Administration y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.

ISBN: 978-84-617-6499-0, Depósito Legal: B 24060-2016

49. *Calidad de vida de los pacientes afectos de cáncer de próstata según el tratamiento realizado* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Albert Biete Sola, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-7041-0, Depósito Legal: B 26030-2016

50. *Relazioni conflittuali nelle aziende familiari: determinanti, tipologie, evoluzione, esiti* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Salvatore Tomaselli, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, Dirección de Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2017.
ISBN: 978-84-617-7820-1, Depósito Legal: B 1712 -2017
51. *Sobre el coleccionismo. Introducción a la historia* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Manuel Puig Costa, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-7854-6, Depósito Legal: B 1713-2017
52. *Teoria de la semblança i govern universitari* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Armengou Orús, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2017.
ISBN: 978-84-617-8115-7, Depósito Legal: B 2853- 2017
53. *Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-8179-9, Depósito Legal: B 2854-2017
54. *Diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón: El Cribado, una herramienta para avanzar en su curación* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Laureano Molins López-Rodó, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8457-8 , Depósito Legal: B 3937-2017
55. *Honor, crédito en el mercado y la exceptio veritatis* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8867-5 , Depósito Legal: B 6307-2017

56. *La vida és una llarga oxidació* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'acadèmic de número Excm Sr. Dr. Rafael Blesa González, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-9179-8, Depósito Legal: B 6308-2017

57. *Salud periodontal y salud general: la alianza necesaria* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Nuria Vallcorba Plana, Doctora en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.
ISBN: 978-84-617-9253-5, Depósito Legal: B 8541-2017

58. *Gobierno y administración en la empresa familiar* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Manuel Calavia Molinero, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2296-1, Depósito Legal: B 10562-2017

59. *Darwin, Wallace y la biología del desarrollo evolutiva* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Daniel Turbón Borrega, Doctor en Filosofía y Letras y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2678-5, Depósito Legal: B 11574-2017

60. *EL asesoramiento financiero, la figura del Asesor Financiero y de las E.A.F.I.s* (Discurso de ingreso de la académica de número Excma. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-3635-7, Depósito Legal: B 15061-2017

61. *Dieta Mediterránea: una visión global / La nutrición comunitaria en el siglo XXI* (Discursos de ingreso de los académicos de número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina y Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía, contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía, y la Excma. Sra.

Dra. Maria dels Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinaria y Doctora en Farmacia) 2017.

ISBN: 978-84-697-4524-3, Depósito Legal: B 17729-2017

62. *La conquista del fondo del ojo* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Borja Corcóstegui, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.

ISBN: 978-84-697-4905-0, Depósito Legal: B 22088-2017

63. *Barcelona, Galería Urbana* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Trias de Bes, Doctor en Arquitectura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.

ISBN: 978-84-697-4906-7, Depósito Legal: B 24507-2017

64. *La influencia del derecho español en México* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Jesús Gerardo Sotomayor Garza, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-5210-4 , Depósito Legal: B 25165-2017

65. *Delito fiscal y proceso penal: crónica de un desencuentro* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Joan Iglesias Capellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-6524-1, Depósito Legal: B 25318-2017

66. *Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu* (Discurs d'ingrés de l'Emm. i Rvdm. Dr. Lluís Martínez Sistach, Doctor en Dret Canònic i Civil, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia) 2017.

ISBN: 978-84-697-6525-8, Depósito Legal: B 28921-2017

67. *Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Luis Pons Puiggrós, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y con-

testación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina) 2017.

ISBN: 978-84-697-8211-8, Depósito Legal: B 29804-2017

68. *Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Xavier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales, Rector de la Universidad de Catalunya y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9148-6, Depósito Legal: B 1862-2018.

69. *La función del marketing en la empresa y en la economía* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Carlo Maria Gallucci Calabrese, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9161-5, Depósito Legal: B 1863-2018

70. *El nuevo materialismo del siglo XXI: Luces y sombras* (Discurso de ingreso de l académica de Número Excma. Sra. Dra. Mar Alonso Almeida, Dra. en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excm. Sr. Dr. Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Económicas y Administración de empresas) 2018.

ISBN: 978-84-09-00047-0 , Depósito Legal: B 5533-2018

71. *La dinámica mayoría – minoría en las sociedades de capital* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rodolfo Fernández-Cuellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2018.

ISBN: 978-84-09-00419-5 , Depósito Legal: B 6898-2018

72. *Rubén Darío, Japón y Japonismo* (Discurso de ingreso del Académico de Honor, Hble. Sr. Naohito Watanabe, Cónsul General del Japón en Barcelona y contestación por el académico de número Excmo. Excmo. Sr. Dr. José María Bové Montero. Doctor en Administración y Dirección de Empresas) 2018.

ISBN: 978-84-09-01887-1, Depósito Legal: B 12410-2018

73. *Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro* (Discurso de ingreso de la académica correspondiente Excm. Sra. Dra. Ma^a Asunción Peiré García, Doctora en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pere Gascón Vilaplana, Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-02147-5 , Depósito Legal: B-13911-2018
74. *Pluralismo y Corporativismo. El freno a la Economía dinámica* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Vicente Sola, Doctor en Derecho y Economía y contestación por el académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Edmund Phelps, Premio Nobel de Economía 2006) 2018.
ISBN: 978-84-09-02544-2 , Depósito Legal: B-15699-2018
75. *El Valor del liderazgo* (Discurso de ingreso de la académica de número Excm. Sra. Dra. Mireia Las Heras Maestro, Doctora en Dirección de Empresas y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra, Doctor en Administración de Empresas) 2018.
ISBN: 978-84-09-02545-9 , Depósito Legal: B-15700-2018
76. *Reflexiones sobre la autoría de las publicaciones científicas* (Discurso de ingreso de la académica Correspondiente Excm. Sra. Dra. Marta Pulido Mestre, Doctora en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2018.
ISBN: 978-84-09-03005-7, Depósito Legal: B-16369-2018
77. *Perspectiva humanística de la bioética en estomatología / odontología* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Josep M. Ustrell i Torrent, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2018.
ISBN: 978-84-09-04140-4, Depósito Legal: B-21704-2018
78. *Evolución de la información relacionada con la alimentación y la nutrición: retos de adaptación por el consumidor* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rafael Urrialde de Andrés, Doctor en Ciencias Biológicas y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-0523-9, Depósito Legal: B-3763-2018

79. *Delaneurocirugíamística de la antigüedad, a los retos que afronta en el siglo XXI. Los cambios de paradigma según la evolución de la neurocirugía en el tiempo.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jesús Lafuente Baraza, Doctor en Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología) 2018.
ISBN: 978-84-09-05288-2, Depósito Legal: B-24477-2018

80. *La Unitat de Tuberculosi Experimental. 20 anys d'història / The Experimental Tuberculosis Unit: 20 years of history* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Pere Joan Cardona Iglesias, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2018.
ISBN: 978-84-09-056972, Depósito Legal: B25357-2018

81. *Noucentisme, avantguardisme i model de país: la centralitat de la cultura* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica Numeraria Excma. Sra. Dra. Mariàngela Vilallonga Vives, Doctora en Filologia Clàssica, i contestació per l'acadèmica Numeraria Excma. Sra. Dra. M. Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinària) 2018.
ISBN: 978-84-09-0680-1, Depósito Legal: B-26513-2018

82. *Abrir las puertas de la Biblioteca de Alejandría* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Sònia Fernández-Vidal, Doctora en Física, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía) 2018.
ISBN: 978-84-09-06366-6, Depósito Legal: B-26855-2018

83. *Una mirada a Santiago Ramón y Cajal en su perfil humano y humanista* (Discurso de ingreso de la académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Callabed Carracedo, Doctor en Medicina y Cirugía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía y Farmacia) 2019.
ISBN: 978-84-09-07209-5, Depósito Legal: B-29489-2018

84. *Paradigmas financieros en tela de juicio* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan Massons i Rabassa, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Económicas y Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-08163-9, Depósito Legal: DL: B-2390-2019

85. *La contabilidad y sus adaptaciones sectoriales. El caso especial del sector hotelero* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Ramón M. Soldevila de Monteys, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón , Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2019.
ISBN: 978-84-09-08554-5, Depósito Legal: B-4341-2019
86. *La lógica difusa en la decisión de inversión empresarial frente al riesgo: veinte años entre la investigación pura y la aplicada* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Richard Onses, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-08897-3, Depósito Legal: B-5552-2019
87. *De la Tierra a la Luna* (Discurso de ingreso de los Académicos de Honor Excmo. Sr. Joan Roca i Fontané, Excmo. Sr. Josep Roca i Fontané y Excmo. Sr. Jordi Roca i Fontané), y contestación por los académicos de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Excmo. Sr. Dr. Santiago Castellà Surribas) 2019.
ISBN: 978-84-09-09831-6, Depósito Legal: B-8886-2019
88. *De la belleza de los materiales a las artes y las tecnologías avanzadas para la sociedad innovadora del siglo XXI* (Discurso de ingreso del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Guilemany Casadamon, Doctor en Ciencias Químicas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Javier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales) 2019.
ISBN: 978-84-09-09832-3, Depósito Legal: B-8887-2019
89. *Los Retos de la Sociedad Civil en una Democracia Avanzada* (Discurso de ingreso del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Aldo Olcese Santonja, Doctor en Economía Financiera y Presidente de la Fundación Independiente, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y Doctor en Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-10202-0, Depósito Legal: B-9670-2019

90. *Los dientes del comer al lucir: evolución de los materiales odontológicos y cambios sociales* (Discurso de ingreso del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Lluís Giner Tarrida, Doctor en Medicina y Cirugía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía, Farmacia, Ciencias de la Salud) 2019.
ISBN: 978-84-09-10543-4, Depósito Legal: B-10575-2019

91. *Sujeto de la creatividad para ser más competitivos: El individuo creativo* (Discurso de ingreso como Académico de Honor Excmo. Sr. Joan B. Renart Cava, Presidente de Vichy Catalan Corporation, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía, Farmacia, Ciencias de la Salud) 2019.
ISBN: 978-84-09-10544-1, Depósito Legal: B-10576-2019

92. *Societat plural i religions* (Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia Europea de Doctors, com Acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Antoni Matabosch i Soler, Doctor en Teologia, i contestació de l'Acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2019.
ISBN: 978-84-09-10917-3, Depósito Legal: B-12209-2019

93. *Marketing Cuántico, un nuevo paradigma de Marketing para dar un salto en la gestión de los clientes* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Josep Alet i Vilaginés, Doctor en Ciencias Económicas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía, Farmacia, Ciencias de la Salud: Neurociencia Básica y Aplicada) 2019.
ISBN: 978-84-09-11658-4, Depósito Legal: B-14360-2019

94. *La confianza razonada: un medio para la gestión de la incertidumbre en los procesos de las organizaciones* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. José Ángel Brandín Lorenzo, Doctor en Gobierno y Cultura de las Organizaciones, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Sociales y Humanas, Doctor en Ciencias Jurídicas y Económicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2019.
ISBN: 978-84-09-11704-8 Depósito Legal: B-14896-2019

95. *¿Estamos preparados para la próxima crisis?* (Discurso de ingreso como Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José M^a Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y Doctor en Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-1261-2, Depósito Legal: B-16314-2019
96. *El Patrimonio Mundial Cultural, Natural e Inmaterial de España* (Excmo. Sr. Dr. Ignacio Buqueras y Bach, Doctor en Ciencias de la Información, Presidente de la Asociación para la Difusión y Promoción del Patrimonio Mundial de España. ADIPROPE, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Aldo Olcese Santonja Doctor en Economía Financiera y Presidente de la Fundación Independiente) 2019.
ISBN: 978-84-95242-97-6, Depósito Legal: M-18770-2019
97. *Del Milagro de Israel a la inversión inmobiliaria en España* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Alberto Antolí y Méndez, Doctor en Derecho, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Sociales y Humanas, Doctor en Ciencias Jurídicas y Económicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2019.
ISBN: 978-84-09-12362-9, Depósito Legal: B-18106-2019
98. *El actual cambio climático: una visión holística de la crisis climática* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. José María Baldasano Recio, Doctor en Ciencias Químicas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Económicas y Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-13018-4, Depósito Legal: B-18439-2019
99. *Genética Molecular y Biocronogerontología en la era Postgenómica. Sirtuinas. Anti-Aging.Klotho ¿Son las Sirtuinas el buscado “Elixir de Juventud”? El Filum Galénico de la Familia Corominas (200 años)* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Exmo Sr. Dr. D. August Corominas, Doctor en Medicina y Cirugía, y contestación por el académico de Número Exmo Sr.Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugia, Doctor en Farmacia y Doctor en Neurociencia Básica y Aplicada) 2019.
ISBN: B-20257-2019, Depósito Legal: 978-84-09-13609-4

100. *Intraemprendiendo. Emprender dentro de la empresa* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo Sr. Dr. D. Pedro Nueno Iniesta, Doctor en Administración y Dirección de empresas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía) 2019.
ISBN: 978-84-09-13610-0, Depósito Legal: B-22727-2019
101. *Evolución y revolución en el conocimiento científico de la ingesta dietética en España* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Gregorio Varela Moreiras, Doctor en Farmacia, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía) 2019.
ISBN: 978-840915176-9, Depósito Legal: B-24283-2019
102. *Días de campo* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Emilio Gil Moya, Doctor en Ingeniería Agrónoma, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Javier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Metalurgia) 2019.
ISBN: 978-84-09-15178-3, Depósito Legal: B-24284-2019
103. *Triangulaciones post-impresionistas* (Discurso de ingreso como académico Correspondiente Excmo Sr. Dr. D. Ramón-Ricardo Vidal y Plana, Doctor en Ciencias Biológicas y en Farmacología, y contestación por el académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Richard Onses, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2019.
ISBN: 978-84-09-15343-5, Depósito Legal: B-24757-2019
104. *Panamá, puente entre continentes* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente por la República de Panamá Excmo Sr. Dr. D. Alejandro Pursals Puig, Doctor en Economía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana, Doctor en Economía) 2019.
ISBN: 978-84-09-16516-2, Depósito Legal: B-26904-2019
- 105 *Revisitando la confiabilidad situacional: fundamento de la confianza razonada* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. José Ángel Brandín Lorenzo, Doctor en Gobierno y Cultura de las Organizaciones, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Sociales

y Humanas, Ciencias Jurídicas y Económicas y en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2020.
ISBN: 978-84.09-23779-1

106. *Desde los presupuestos públicos hacia una nueva sociedad. El caso de Dinamarca y las aportaciones de Big Data* (Discurso de ingreso como Académica Numeraria Excm. Sra. Dra. Mercedes Pifarré Llor, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2020.
ISBN: 978-84-09-23781-4

- 107 *La correspondencia de Martin Heidegger, testimonio de su giro político* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Raimund Herder, Doctor en Filosofía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofía y Ciencias de la Educación) 2020.
ISBN: 978-84-09-18-774-4, Depósito Legal: B-5846-2020

108. *El aritmómetro electromecánico de Torres Quevedo (1920), primer ordenador. Conmemoración de su centenario (2020) a la luz de la historia de la ciencia del último siglo* (Discurso de ingreso como Académico de Excmo. Sr. Dr. Francisco González de Posada, Doctor en Ingeniería de Caminos, Canales y Puertos, Doctor en Teología, Doctor en Filosofía, Doctor en Sociología, Doctor en Medicina y Doctor en Filología Hispánica, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía) 2020.
ISBN: 978-84-09-23780-7

109. *La imagen de marca de país. Posicionamiento o reposicionamiento de las naciones en el tablero mundial* (Discurso de ingreso como Excm. Sra. Dra. M. Esther Subirá Lobera, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por la Excm. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2020.
ISBN: 978-84-09-23782-1

110. *De com parlen els virus a la Biotecnologia* (Discurs d'ingres com Acadèmica Numeraria Excma. Sra. Rosa Maria Pintó i Solé, Doctora en Biologia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Biologia) 2021.
ISBN: 978-84-09-25670-9
111. *Cambio de Paradigma en la Medicina: La Leucemia Linfocítica Crónica como Ejemplo de Medicina de Precisión* (Discurso de ingreso como Excma. Sra. D. Carolina Moreno Atanasio, Doctora en Medicina y Cirugía por la UB y contestación por la Excma. Sra. Dra. María de los Ángeles Calvo Torras, Doctora en Farmacia por la UB y Doctora en Veterinaria por la UCM) 2021.
ISBN: 978-84-09-25671-6



RAD Tribuna Plural. La revista científica. 1ª Etapa

REVISTA 1 - Número 1/2014

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán* El pensament cristià, *Josep Gil Ribas*. El teorema de Gödel: recursivitat i indecidibilitat, *Josep Pla i Carrera*. De Königsberg a Göttingen: Hilbert i l'axiomatització de les matemàtiques, *Joan Roselló Moya*. Computerized monitoring and control system for ecopyrogenesis technological complex, *Yuriy P. Kondratenko, Oleksiy V.Kozlov*. Quelques réflexions sur les problèmes de l'Europe de l'avenir, *Michael Metzeltin*. Europa: la realidad de sus raíces, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Discurs Centenari 1914-2014, *Alfredo Rocafort Nicolau*. Economía-Sociedad-Derecho, *José Juan Pintó Ruiz*. Entrevista, *Jaime Gil Aluja*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 404.

REVISTA 2 - Número 2/2014 *Monográfico Núm. 1*

I Acto Internacional: Global Decision Making.

2014: à la recherche d'un Humanisme renouvelé de El Greco à Nikos Kazantzakis, *Stavroula-Ina Piperaki*. The descent of the audit profession, *Stephen Zeff*. Making global lawyers: Legal Practice, Legal Education and the Paradox of Professional Distinctiveness, *David B. Wilkins*. La tecnología, detonante de un nuevo panorama universitario, *Lluís Vicent Safont*. La salida de la crisis: sinergias y aspectos positivos. Moderador: *Alfredo Rocafort Nicolau*. Ponentes: Burbujas, cracs y el comportamiento irracional de los inversores, *Oriol Amat Salas*. La economía española ante el hundimiento del sector generador de empleo, *Manuel Flores Caballero*. Tomando el pulso a la economía española: 2014, año de encrucijada, *José Maria Gay de Liébana Saludas*. Crisis económicas e indicadores: diagnosticar, prevenir y curar, *Montserrat Guillén i Estany*. Salidas a la crisis, *Jordi Martí Pidelaserra*. Superación de la crisis económica y mercado de trabajo: elementos dinamizadores, *José Luis Salido Banús*.

Indicadores de financiación para la gestión del transporte urbano: El fondo de comercio, El cuadro de mando integral: Una aplicación práctica para los servicios de atención domiciliaria, Competencias de los titulados en ADE: la opinión de los empleadores respecto a la contabilidad financiera y la contabilidad de costes. Teoría de conjuntos

clásica versus teoría de subconjuntos borrosos. Un ejemplo elemental comparativo. Un modelo unificado entre la media ponderada ordenada y la media ponderada. Predicting Credit Ratings Using a Robust Multi-criteria Approach.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 588.

REVISTA 3 - Número 3/2014

Taula rodona: Microorganismes i patrimoni. Preàmbulo, *Joaquim Gironella Coll*. L'arxiu Nacional de Catalunya i la conservació i restauració del patrimoni documental, *Josep Maria Sans Travé, Gemma Gokoechea i Foz*. El Centre de Restauració Béns Mobles de Catalunya (CRBMC) i les especialitats en conservació i restauració, *Àngels Solé i Gili*. La conservació del patrimoni històric davant l'agressió per causes biològiques, *Pere Rovira i Pons*. Problemática general de los microorganismos en el patrimonio y posibles efectos sobre la salud, *Maria dels Àngels Calvo Torras*. Beyond fiscal harmonisation, a common budgetary and taxation area in order to construct a European republic, *Joan-Francesc Pont Clemente*. El microcrédito. La financiación modesta, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Extracto de Stevia Rebaudiana. *Pere Costa Batllori*. Síndrome traumático del segmento posterior ocular, *Carlos Dante Heredia García*. Calculadora clínica del tiempo de doblaje del PSA de próstata, *Joaquim Gironella Coll, Montserrat Guillén i Estany*. Miguel Servet (1511-1553). Una indignació coherent, *Màrius Petit i Guinovart*. Liquidez y cotización respecto el Valor Actual Neto de los REITs Españoles (Las SOCIMI), *Juan María Soriano Llobera, Jaume Roig Hernando*. I Acte Internacional: Global decision making. Resum. Entrevista, *Professor Joaquim Barraquer Moner*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 376

REVISTA 4 - Número 4/2014

Sessió Acadèmica: La simetria en la ciència i en l'univers. Introducció, evocació del Dr. Jaume Vallcorba Plana, *David Jou Mirabent i Pilar Bayer i Isant*. La matemàtica de les simetries, *Pilar Bayer i Isant*, l'Univers i les simetries trencades de la física, *David Jou Mirabent*. Sessió Acadè-

mica: La financiación de las grandes empresas: el crédito sindicado y el crédito documentario. Los créditos sindicados, *Francisco Tusquets Trias de Bes*. El crédito documentario. Una operación financiera que sustituye a la confianza en la compraventa internacional, *Xabier Año-veros Trias de Bes*. Sessió Acadèmica: Vida i obra d'Arnau de Vilanova. Introducció, *Josep Gil i Ribas*. Arnau de Vilanova i la medicina medieval, *Sebastià Giral*. El *Gladius Iugulans Thomatistas* d'Arnau de Vilanova: context i tesis escatològiques, *Jaume Mensa i Valls*. La calidad como estrategia para posicionamiento empresarial, *F. González Santoyo, B. Flores Romero y A.M. Gil Lafuente*. Etnografía de la cultura de una empresa, *Ángel Aguirre Baztán*. L'inconscient, femení i la ciència, *Miquel Bassols Puig*. Organización de la producción: una perspectiva histórica, *Joaquim Bautista Valhondo y Francisco Javier Llovera Sáez*. La quinoa (*Chenopodium quinoa*) i la importancia del seu valor nutricional, *Pere Costa Batllori*.

El Séptimo Arte, *Enrique Lecumberri Martí*. "Consolatio" pel Dr. Josep Casajuana i Gibert, *Rosmarie Cammany Dorr, Jaume Gil Aluja i Josep Joan Pintó Ruiz*. The development of double entry: An example of the International transfer of accounting technology, *Christopher Nobes*. Entrevista, *Dr. Josep Gil Ribas*.

Edició impresa ISSN: 2339-997X, Edició electrònica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 460

REVISTA 5 - Número 1/2015

Sessió Acadèmica: Salut, economia i societat. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torras*. Descripción y valoración crítica de los diferentes sistemas sanitarios en Europa, *Joaquim Gironella Coll*. Efectos económicos en el sistema público de salud del diagnóstico precoz de las enfermedades, *Ana María Gil Lafuente*. Estar sano y encontrarse bien: El reto, *Rosmarie Cammany Dorr*. What is the greatest obstacle to development? *Alba Rocafort Marco*. Aceleradores globales de la RSE: Una visión desde España, *Aldo Olcese Santoja*. Zoonosis transmitidas por mascotas. Importancia sanitaria y prevención, *M. dels Àngels Calvo Torras y Esteban Leonardo Arosemena Angulo*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos, *Pere Costa Batllori*. Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el III Reich y el resurgir de la Bioética, *Francisco López Muñoz*.

Laicidad, religiones y paz en el espacio público. Hacia una conciencia global, *Francesc Torralba Roselló*. Inauguración del Ciclo Academia y Sociedad en el Reial Cercle Artístic de Barcelona. Entrevista, *Dr. José Juan Pintó Ruiz*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 356

REVISTA 6 - Número 2/2015

Sessió Acadèmica: Subrogación forzosa del acreedor. Presentación, *José Juan Pintó*. La subrogación Forzosa del acreedor: Concepto, Naturaleza, Finalidad y Efectos, *Alfonso Hernández Moreno*. La utilización de la subrogación forzosa en la práctica: Aspectos relevantes y controvertidos, *Francisco Echevarría Summers*. Methods of Modeling, Identification and Prediction of Random Sequences Base on the Nonlinear Canonical Decomposition, *Igor P. Atamanyuk, Yuriy P. Kondratenko*. Rien n'est pardoné!. *Stravroula-Ina Piperaki*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos II. Pinsos ecològics, *Pere Costa Batllori*. The relationship between gut microbiota and obesity, *Carlos González Núñez, M. de los Angeles Torras*. Avides a i fulgor dels ulls de Picasso, *David Jou Mirabent*. Problemática de la subcontratación en el sector de la edificación, *Francisco Javier Llovera Sáez, Francisco Benjamín Cobo Quesada y Miguel Llovera Ciriza*. Jornada Cambio Social y Reforma Constitucional, *Alfredo Rocafort Nicolau, Teresa Freixes Sanjuán, Marco Olivetti, Eva Maria Poptcheva, Josep Maria Castellà y José Juan Pintó Ruiz*. Inauguración del ciclo "Academia y Sociedad" en el Reial Cercle Artístic de Barcelona: Nuevas amenazas. El Yihadismo, *Jesús Alberto García Riesco*. Presentación libro "Eva en el Jardín de la Ciencia", *Trinidad Casas, Santiago Dexeus y Lola Ojeda*. "Consolatio" pel Dr. Jaume Vallcorba Plana, *Xabier Añoveros Trias de Bes, Ignasi Moreta, Armand Puig i Tàrrach*. Entrevista, *Dr. David Jou Mirabent*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 400

REVISTA 7 - Número 3/2015 *Monográfico Núm.2*

II Acto Internacional: Congreso Internacional de investigación “Innovación y Desarrollo Regional”. Conferencia Inaugural: Lecciones de la crisis financiera para la política económica: austeridad, crecimiento y retos de futuro, *Aznar Alarcón, P., Gay de Liébana Saludas, J.M., y Rocafort Nicolau, A.*

Eje Temático 1. Gestión estratégica de las organizaciones: Diseño, operación y gestión de un modelo de negocio innovador, *Medina Elizondo, M. y Molina Morejón, M.* Matriz insumo producto como elemento de estrategia empresarial, *Towns Muñoz, J.A., y Tuda Rivas, R.* Valoración sobre la responsabilidad social de las empresas en la comarca lagunera, *De la Tejera Thomas, Y.E., Gutiérrez Castillo, O.W., Medina Elizondo, E., Martínez Cabrera, H., y Rodríguez Trejo, R.J.* Factores de competitividad relacionados con la internacionalización. Estudio en el estado de Coahuila, *González Flores. O., Armenteros Acosta, M del C., Canibe Cruz, F., Del Rio Ramírez, B.* La contextualización de los modelos gerenciales y la vinculación estratégica empresa-entorno, *Medina Elizondo, M., Gutiérrez Castillo, O., Jaramillo Rosales, M., Parres Frausto, A., García Rodríguez, G.A.* Gestión estratégica de las organizaciones. Los Estados Unidos de Europa, *Barquero Cabrero, J.D.* El análisis de la empresa a partir del Valor Añadido, *Martí Pidelaserra, J.* Factors influencing the decision to set up a REIT, *Roig Hernando, J., Soriano Llobera, J.M., García Cueto, J.I.*

Eje Temático 2: Gestión de la Innovación y desarrollo regional: Propuesta metodológica para la evaluación de ambientes de innovación empresariales. Aplicaciones en el estado de Hidalgo, México, *Gutiérrez Castillo, O.W., Guerrero Ramos, L.A., López Chavarría, S., y Parres Frausto, A.* Estrategias para el desarrollo de la competitividad del cultivo del melón en la comarca lagunera. *Espinoza Arellano, J de J., Ramírez Menchaca, A., Guerrero Ramos, L.A. y López Chavarría, S.* Redes de Innovación Cooperativa en la región lagunera. *Valdés Garza, M., Campos López, E., y Hernández Corichi, A.* Ley general de contabilidad gubernamental. Solución informática para municipios menores de veinticinco mil habitantes, *Leija Rodríguez, L.* La innovación en la empresa como estrategia para el desarrollo regional, *González Santoyo, F., Flores Romero, B., y Gil Lafuente, A.M.* Aplicación de la Gestión del conocimiento a la cadena de suministro de la construcción. La calidad un reto necesario, *Llovera Sáez, F.J., y Llovera Ciriza, M.*

Eje Temático 3. Gestión del capital humano y cultura organizacional: Influencia del capital humano y la cultura emprend-

dedora en la innovación como factor de competitividad de las pyme industriales, *Canibe Cruz, F., Ayala Ortiz, I., García Licea, G., Jaramillo Rosales, M., y Martínez Cabrera, H.* Retos de la formación de empresarios competitivos de la región lagunera, México. Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo. *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* Facio Licera, P.M., *Gutiérrez Castillo, O.W., Aguilar Sánchez, S.J., Parres Frausto, A., del Valle Cuevas, V.* Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo, *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* Identificación y diseño de competencias laborales en las áreas técnicas de la industria textil en México. *Vaquera Hernández, J., Molina Morejón, V.M., Espinoza Arellano, J. de J.* Self-Perception of Ethical Behaviour. The case of listed Spanish companies, *García López, M.J., Amat Salas, O., y Rocafort Nicolau, A.* Descripción y valoración Económico-Sanitaria de los diferentes sistemas sanitarios en el espacio europeo, y de las unidades de hospitalización domiciliaria en las comunidades autónomas de España, *Gironella Coll, J.* El derecho público en el Quijote. Derecho de gentes y derecho político, *Añoveros Trias de Bes, X.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 558

REVISTA 8 - Número 4/2015

Sessió Acadèmica: l'Aigua, una visió interdisciplinària. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torres*. El agua: Características diferenciales y su relación con los ecosistemas, *M. dels Àngels Calvo Torres*. L'Aigua en l'origen i en el manteniment de la vida, *Pere Costa Batllori*. Planeta oceàno, pasado, presente y futuro desde una visión particular. Proyecto AQVAM. Aportación sobre el debate del agua. Fausto García Hegardt. Sesión Académica: Ingeniería y música. Presentación, *Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*. Las comunicaciones móviles. Presente y futuro, *Ramon Agustí*. Sessió Acadèmica: Debat sobre la religió civil. Presentació, *Francesc Torralba Roselló*. La religió vertadera, *Josep Gil Ribas*. La religión civil, Ángel Aguirre *Baztán*, La religión en la que todos los hombres están de acuerdo, *Joan-Francesc Pont Clemente*. Aportació al debat sobre la religió, *Josep Gil Ribas*. El camino hacia la libertad: el legado

napoleónico en la independencia de México, *Enrique Sada Sandoval*. Los ungüentos de brujas y filtros de amor en las novelas cervantinas y el papel de Dioscórides de Andrés Laguna, *Francisco López Muñoz y Francisco Pérez Fernández*. La lingüística como economía de la lengua. *Michael Metzeltin*. Situación de la radioterapia entre las ciencias, *Santiago Ripol Girona*. Conferencia “Las Fuerzas Armadas y el Ejército de Tierra en la España de hoy”, *Teniente General Ricardo-Álvarez-Espejo García*. Entrevista, *Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 410

REVISTA 9 - Número 1/2016

Sessió Acadèmica: Unitats canines d'odorologia. Usos actuals i noves perspectives, *M. dels Àngels Calvo i Lluís Pons Anglada*. La odisea de la voz. La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos. *Pedro Clarós, Marcel Gorgori*. Sessió Acadèmica: La bioeconomía, nou paradigma de la ciència. Presentación, *M. dels Àngels Calvo*, liEconomía ecológica: per una economía que faci les paus amb el planeta, *Jordi Roca*. Capital natural *versus* desarrollo sostenible, *Miquel Ventura*, Sesión Académicas Multidisciplinaria: Accidente nuclear de Chernóbil. El accidente de la central nuclear de Chernóbil. Controversias sobre los efectos sobre la salud 30 años después, *Albert Biete*. Los efectos sobre el medio animal, vegetal y microbiano, *M. dels Àngels Calvo*, El cost econòmic de l'accident de Txernòbil: una aproximació, *Oriol Amat*. La visión del ingeniero en el accidente y actuaciones reparativas posteriores, *Joan Olivé*. Chernóbil y Fukushima: La construcción diferencial mediática de una misma realidad, *Rosmarie Cammany*. El virreinato de la Nueva España y la Bancarrota del Imperio Español, *Enrique Sada Sandoval*. Mistakes and dysfunctions of “IRR” an alternative instrument “FYR”, *Alfonso M. Rodríguez*. El derecho y la justicia en la obra de Cervantes, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Arquitectura motivacional para hacer empresa familiar multigeneracional, *Miguel Angel Gallo*. La vida de Juan II de Aragón (1398-1479) tras la operación de sus cataratas, *Josep M. Simon*. PV Solar Investors Versus the kingdom of Spain: First state victory, at least 27 more rounds to go, *Juan M. Soriano y José Ignacio Cueto*. Entrevista, Dra. *M. dels Àngels Calvo Torras*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X

Depósito legal: B 12510-2014 Págs.418

REVISTA 10 - Número 2/2016 *Homenajes Núm. 1*

Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excma. Sra. Dra. Rosalía Arteaga Serrano. Trabajo aportado por la nueva Académica de Honor: *Jerónimo y los otros Jerónimos*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch. Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excma. Sra. Dra. Leslie C. Griffith. Trabajos aportados por la nueva Académica de Honor: *Reorganization of sleep by temperature in Drosophila requires light, the homeostat, and the circadian clock, A single pair of neurons links sleep to memory consolidation in Drosophila melanogaster, Short Neuropeptide F Is a Sleep-Promoting Inhibitory Modulator*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa. Discurso de ingreso del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Ernesto Kahan. Trabajo aportado por el nuevo Académico de Honor: *Genocidio*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramon. Presentación del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Eric Maskin. Trabajos aportados por el nuevo Académico de Honor: *Nash equilibrium and welfare optimality, The Folk theorem in repeated games with discounting or with incomplete information. Credit and efficiency in centralized and decentralized economies*. Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X Depósito legal: B 12510-2014 Págs.384

REVISTA 11 - Número 3/2016

Sesión Académica: Medicamentos, genes y efectos terapéuticos. *M. dels Àngels Calvo, Joan Sabater Tobella*. Sessió Acadèmica: Ramon Llull (Palma, 1232-Tunis, 1316). Presentació, *Josep Gil Ribas*. Ramon Llull. Vida i obra, *Jordi Gayà Estelrich*. L'art com a mètode, *Alexander Fidora*. El pensament de Ramon Llull, *Joan Andreu Alcina*. Articles – Artículos: Los animales mitológicos como engendro de venenos y antídotos en la España Áurea: a propósito del basilisco y el unicornio en las obras literarias de Lope de Vega, *Cristina Andrade-Rosa, Francisco López-Muñoz*. El poder en la empresa: Potestas y Auctoritas, *Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*. El efecto del Brexit en la validez de las cláusulas arbitrales existentes con Londres como sede del arbitraje y en la decisión de las partes de pactar a futuro cláusulas arbitrales con Londres como sede del arbitraje, *Juan Soriano Llobera, José Ignacio García Cueto*. Desviaciones

bajo el modelo de presupuesto flexible: un modelo alternativo, *Alejandro Pursals Puig*. Reflexiones en torno a la economía del conocimiento, *Leandro J. Urbano*, *Pedro Aznar Alarcón*. Lliurament del títol de Fill Il·lustre de Reus al Dr. Josep Gil i Ribas (21.09.2016), *Josep-Ignasi Saranyana Closa*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.316

REVISTA 12 - Número 4/2016 *Homenajes Núm.2*

Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Aaron Ciechanover*, presentación a cargo del Académico Numerario *Excmo. Sr. Dr. Rafael Blesa González*. Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Gil-Vernet Vila*, presentación a cargo del Académico de Número *Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch*. Discurso de ingreso del Académico de Honor del *Excmo. Sr. Dr. Björn O. Nilsson*, presentación a cargo de la Académica de Número *Excmo. Sra. Dra. Maria dels Àngels Calvo Torres*. Discurso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Ismail Serageldin*, presentación a cargo de la Académica de Honor, *Excmo. Sra. Dra. Rosalía*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Págs 272

REVISTA 13 - Número 5/2016

Debate: El impacto del BREXIT en la economía española y en el resto de países de la UE. *Oriol Amat Salas*, *Santiago José Castellà Surribas*, *Juan Francisco Corona Ramón* y *Joan-Francesc Pont Clemente*. Debate: Titanic, Cómo tomar imágenes a 3800 metros de profundidad. El corto viaje del Titanic- Seguridad marítima, antes y después del Titánic, *Jaime Rodrigo de Larrucea*. El naufragio del Titanic y sus enseñanzas, *Frederic Malagelada Benapres*. ¿Arqueología subacuática a 4000 metros de fondo?, *Pere Izquierdo i Tugas*. Los límites de la imagen submarina, *Josep Maria Castellví*. Conférence sur la mission Aout 2016 Sur l'Eclairage du Titanic, *Christian Petron*. Moderador del Debate, *Andrés Clarós Blanch*. Al grito de nación: Mompox y Cartagena, precursoras en la independencia de Colombia, *Enrique Sada Sandoval*. Satisfacción de los alumnos con el plan de estudios de las licenciaturas en educación primaria y preescolar, *Rocío del Carmen López Muñiz*. Degradación am-

biental del agua subterránea en el entorno de la gestión gubernamental de los recursos Hídricos, México, *José Soto Balderas*. La Formazione Generazionale nelle Aziende Familiari, *Salvatore Tomaselli*. La fagoterapia y sus principales aplicaciones en veterinaria, *Diego Morgades Gras*, *Francesc Josep Ribera Tarifa*, *Sandra Valera Martí* y *M. dels Àngels Calvo Torras*. Aproximació al món d'Àusias March, *Salvador de Brocà Tella*. Diseño estratégico para el reemplazo de equipo en la empresa, *González Santoyo, F. F. Flores Romero* y *Gil Lafuente, Ana Maria*. The end of accounting. Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Excmo. Sr. Dr. Baruch Lev y discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. Oriol Amat Salas. Entrevista, *Dra. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 316

REVISTA 14 - *Número 1/2017*

Debate: La amenaza interna de la Unión Europea - La amenaza interna de la Unión Europea Refundar Europa, *Santiago José Castellà*. Rumbo económico en 2017, ¿marcado por la brújula política?, *José María Gay de Liébana*. Debate: Juan Clarós cambió la historia de Cataluña en la guerra de la Independencia 1808-1814, *Pedro Clarós*, *Leticia Darna*, *Domingo Neuenschwander*, *Óscar Uceda*. Presentación del libro: Sistemas federales. Una comparación internacional - Presentación, *Teresa Freixes*. Introducción, *Mario Kölling*. El federalismo en Alemania hoy, *Roland Sturm*. La ingeniería política del federalismo en Brasil, *Celina de Souza*. La construcción federal desde la ciudad, *Santiago José Castellà*. Debate: Empresa familiar. Más allá de la tercera generación- Empresa familiar. Más allá de la tercera generación. El resto de la sucesión, *Juan Francisco Corona*. Empresa familiar, *José Manuel Calavia*. Debate: La situación hipotecaria en España tras las sentencias del tribunal de justicia de la Unión Europea y del Tribunal Supremo – Presentación, *Alfonso Hernández-Moreno*. Origen de la crisis hipotecaria y activismo judicial, *Fernando P. Méndez*. La evolución legislativa y jurisprudencial en la calificación registral en materia de hipotecas, *Rafael Arnáiz*. El consentimiento informado y el control de transparencia, *Manuel Ángel Martínez*. Cláusulas suelo, intereses moratorios y vencimiento anticipado, *Antonio Recio*. El problema psíquico y psicológico en Don Quijote, *Xabier Añoveros*. El análisis y la gestión del riesgo a partir de

la Evaluación Formal de la Seguridad (EFS/FSA): un nuevo modelo de seguridad portuaria, *Jaime Rodrigo*. Entrevista, *José Ramón Calvo*. Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 468

REVISTA 15 - Número 2/2017

Debate: Lutero 500 años después 1517-2017). Presentación, *Josep-Ignasi Saranyana*. Martín Luter en el seu context històric, *Salvador de Brocà*. Martín Lutero y los inicios de la Reforma protestante, *Josep Castanyé*. Die theologische Entwicklung Martin Luthers und die *Confessio Augustana*, *Holger Luebs*. Lutero como creador de la lengua literaria alemana moderna, *Macià Riutort*. Debate: Mejora de la viabilidad de las empresas familiares. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Miguel Ángel Gallo*. De la Gobernanza y su ausencia: Gestión pública y Alta dirección en la forja del Estado Mexicano (1821-1840), *Enrique Sada Sandoval*. Los huevos tóxicos o la eficacia de una RASFF, *Pere Costa*. Control de Micotoxinas en la alimentación y salud pública, *Byron Enrique Borja Caceido y M. Àngels Calvo*. La aplicación parcial del principio de subsidiaridad es contraria al Tratado de la UE, se enfrenta al principio de solidaridad y fomenta los nacionalismos de Estado, *Félix de la Fuente Pascual*. Costa Brava 2020 Reserva de la Biosfera. Retos y oportunidades de innovar integrando el uso sostenible del territorio y el mar, *Miquel Ventura*. 1r Encuentro Científico. Convergencia de caminos: Ciencia y empresa RAED- IESE-ULPGC. III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinaria: La evolución de la ciencia en el siglo XXI. Entrevista, *Pedro Clarós*. Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 242.

REVISTA 16 - Número 3/2017 Monográfico Núm.3

III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinarias “La evolución de la Ciencia en el Siglo XXI”. Conferencia Inaugural: Limits to taxation, *Dr. Juan Francisco Corona*. Bloque Ciencias Humanas y Sociales: La crisi della democrazia rappresentativa, *Dra. Paola Bilancia*. El reto de mejorar la información financiera de las empresas, *Dr. Frederic Borràs*. Financial reporting and auditing in a global environment, *Dr. José Maria Bové*. La emergencia de las

ciudades en la nueva sociedad internacional: ¿Hacia la ciudad estado?, *Dr. Santiago José Castellà*. Déficit, deuda e ilusión financiera, *Dr. Juan Francisco Corona*. Europa en la encrucijada, *Dra. Teresa Freixes*. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Dr. Miguel Ángel Gallo*. Algunas consideraciones críticas acerca del retrato de créditos litigiosos y el derecho a la vivienda, *Dr. Alfonso Hernández-Moreno*. El cambio climático y su comunicación: factores determinantes para su comprensión, *Dra. Cecilia Kindelán*. Comentarios sobre la empresa partiendo de los conceptos de rentabilidad y productividad, *Dr. Jordi Martí*. Academic contributions in Asian tourism research: A bibliometric analysis, *Dr. Onofre Martorell*, *Dr. Marco Antonio Robledo*, *Dr. Luis Alberto Otero*. *Dra. Milagros Vivel*. El Fondo de Comercio Interno registrado como una innovación en la Contabilidad, *Dr. Agustín Moreno*. Laicidad y tolerancia: vigencia de Voltaire en la Europa de hoy, *Dr. Joan-Francesc Pont*. La toma de decisiones empresariales inciertas mediante el uso de técnicas cualitativas, *Dr. Alejandro Pursals*. Presente y futuro de la Unión Europea: El papel de la educación y la universidad, *Dr. José Regidor*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Assess the relative advantages and disadvantages of absorption costing and activity based costing as alternative costing methods used to assess product costs, *Alba Rocafort*. Instrumentos para la creación de empleo: Las cooperativas de trabajo, *Dr. José Luis Salido*. Acotaciones a la cultura de la edad moderna occidental, *Dr. Enrique Tierno*. Bloque Ciencias de la Salud: ¿Cómo debemos enfocar el tratamiento mediante implantes dentales?, *Dr. Carlos Aparicio*. Estilos de vida y cáncer. Situación Actual, *Dr. Albert Biete*. Alzheimer, síndrome de Down e inflamación, *Dr. Rafael Blesa*, *Dra. Paula Moral Rubio*. Foodborne viruses, *Dr. Albert Bosch*, *Dra. Susana Guix i Dra. Rosa M. Pintó*. Resistencias a los antimicrobianos y alimentación animal, *Dra. M. Àngels Calvo*, *Dr. Esteban Leandro Arosemena*. Tabaco o Salud: Los niños no eligen, *Dr. José Ramón Calvo*. La enfermedad calculosa urinaria: situación actual de los nuevos paradigmas terapéuticos, *Dr. Joaquim Gironella*. La organización hospitalaria, factor de eficiencia, *Dr. Francisco Javier Llovera*, *Dr. Lluís Asmarats*, *Javier Soriano*. Esperanza de vida, longevidad y función cerebral, *Dr. José Regidor*. Nueva metodología para el tratamiento del TDAH mediante el ejercicio físico, *Dra. Zaira Santana*, *Dr. José Ramón Calvo*. Conferencia de clausura: La Bioingeniería en el tratamiento de la sordera profunda, *Dr. Pedro Clarós*. Conferencia especial: Agustín de Betancourt. Un ingeniero ge-

nial de los siglos XVIII y XIX entre España y Rusia, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X.

Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 560.

REVISTA 17 - Número 4/2017

Debate: Centenario de un Premio Nobel: Camilo José Cela, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*, *Julio Pérez Cela* y *Adolfo Sotelo Vázquez*. Debate: Nociones del infinito, Presentación: *Dr. Daniel Turbón Borrega*. Ponencias: Les nocions d'infinít en matemàtiques, *Dra. Pilar Bayer Isant*. El infinito en cosmología, *Dr. David Jou Mirabent*. ¿Podemos entender lo infinito, si somos finitos, *Antoni Prevosti Monclús*?. La teología ante el infinito, *Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa*. Une nouvelle vision pour l'Europe: engagement citoyen et volonté humaniste, *Dra. Ina Piperaki*. Artículos: Homenaje a la universidad de Salamanca en sus 800 años de existencia (1218-2018), *Dr. Ángel Aguirre Baztán*. Aproximación al concepto de minoría para su protección jurídica internacional: criterios de clasificación, *Dr. Santiago José Castellà*. Ortotoxicidad medicamentosa, *Dr. Pedro Clarós*, *Dra. M. Àngels Calvo* y *Dra. Ana María Carmona*. Regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante la terapia génica con CGF 166, *Dr. Pedro Clarós*, *Dra. Maria Àngels Calvo* y *Dra. Ana María Carmona*. Influencia de las hormonas sexuales en la voz de las cantantes de ópera, *Dr. Pedro Clarós* y *Dr. Francisco López-Muñoz*. Nanotecnología frente al cáncer, *Inés Guix Sauquet* y *Dr. Ferran Guedea Edo*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Ingresos de Académicos: Delicte fiscal i procés penal: crònica d'un mal encaix, *Dr. Joan Iglesias Capellas*. La conquista del fondo de ojo, *Dr. Borja Corcóstegui*. Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu, *Cardenal Lluís Martínez Sistach*. Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI, *Dr. Luis Pons Puiggrós*. La influencia del derecho español en México, *Dr. Jesús Gerardo Sotomayor*. Barcelona, galería urbana, *Dr. Juan Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Ramón Cugat*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN: 2385-345X,

Depósito Legal: B 12510 - 2014. Págs. 316

REVISTA 18 - Monográfico Núm. 4

Ponencias Roma 2018. Marketing Cuántico, un paradigma de marketing para dar un salto en la comprensión y gestión de los clientes como partículas humanas, actrices fundamentales en el mercado, *Dr. Alet Vilaginés, Josep, Académico Correspondiente electo de la RAED*. Los Papas, el Vaticano en su aspecto artístico y sus archivos Secretos, *Dr. Añoberos Trias de Bes, Xabier, Académico Numerario y Vicepresidente de la RAED*. La ética en un mundo glocal, *Dra. Arteaga Serrano, Rosalía, Académica de Honor de la RAED*. Impactos y vulnerabilidad en la Península Ibérica frente al actual cambio climático, *Dr. Baldasano Recio, José M^a Académico Numerario electo de la RAED*. Joan Abelló, un artista aventurero, *Sr. Bentz Oliver, José Félix, Presidente del Reial Cercle Artístic de Barcelona*. Nuevas bases para la auditoría del futuro, *Dr. Borrás Pàmies, Frederic, Académico Correspondiente de la RAED*. Sistemas Federales, *Dr. Bové Montero, José M^a, Académico Numerario de la RAED*. De Oliver Twist al Premio Nobel, *Dr. Calvo Fernández, José Ramón, Académico Numerario y Presidente del Instituto de Cooperación Internacional de la RAED*. Impacto de la contaminación microbiológica ambiental en la salud respiratoria: casos prácticos, *Dra. Calvo Torras, M. Àngels Académica Numeraria y Vicepresidenta de la RAED*. El Origen de la voz en el hombre: ¿Desde cuándo, ¿cómo y por qué el hombre habla? *Dr. Clarós, Pedro, Académico Numerario y Vicepresidente de la RAED*. La resurrección de la Ruta de la Seda, *Dr. Corona Ramón, Joan Francesc, Académico Numerario de la RAED*.

La donación de órganos en España. Una labor bien hecha, *Dr. García-Valdecasas, Juan Carlos, Académico Numerario de la RAED*. Fotonucleación de la glándula prostática obstructiva con Láser Tulio (ThulEP), *Dr. Gironella Coll, Joaquim, Académico Numerario de la RAED*. Cambio Climático: desinformación y silencio mediático, *Dra. Kindelan Amorrich, Cecilia, Miembro del Instituto de Cooperación Internacional de la RAED*. Del adulterio y amancebamiento a las parejas de hecho, *Dr. Lecumberri Martí, Enrique, Académico de Honor de la RAED*. Lectura de la información Empresarial: De auditores a Blockchain, *Dr. Martí Pidelaserra, Jordi, Académico Numerario y Tesorero de la RAED*. Isaac Peral, un héroe traicionado por la mediocridad de los políticos, *Sr. Murillo Rosado, Manuel*

Director de Comunicación de la RAED. Justificación ética y científica de los ensayos clínicos en pediatría, *Dra. Peiré García, M^a Asunción, Académica Correspondiente de la RAED*. Erasmo de Rotterdam: el helénismo constructor de una Europa humanista, *Dr. Pont Clemente, Joan*

Francesc Académico Numerario y Miembro de la Junta de Gobierno de la RAED. De Corruptione, Dr. Tierno Pérez-Relaño, Enrique, Académico Numerario de la RAED. Artículos Premios Nobel Académicos de Honor de la RAED. LIGO and the detection of gravitational waves, Listening to Space with LIGO, Dr. Barrish, Barry C., Premio Nobel de Física 2017 y Académico de Honor de la RAED. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome .., The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life, Dr. Ciechanover, Aaron, Premio Nobel de Química 2004 y Académico de Honor de la RAED. Are we really made of Quarks?, Dr. Friedman, Jerome Isaac Premio Nobel de Física 1990 y Académico de Honor de la RAED. CIESLAG 2º Concurso Tesis Doctorales Méjico 2018 – Abstracts. La generación Z: Formas generales de comportamiento, intereses, opiniones y actitudes durante la vida, Dr. Del Bosque, Tomás Francisco, Premio a la mejor Tesis Doctoral - Área de Humanidades y Ciencias de la Conducta. Asociación de los polimorfismos -308 G/A del gen TNF- α , Pro12Ala del PPAR-gamma y Trp64arg del gen ADR β 3 con el desarrollo de perfil lipídico aterogénico en sujetos VIH+ con TAR, Dr. Román Gámez, Ramón, Premio a la mejor Tesis Doctoral - Área de Medicina y Ciencias de la Salud. Medición del capital intelectual: propuesta de un modelo de indicadores en instituciones de educación superior del subsistema de universidades tecnológicas y politécnicas, Dr. Heredia Martínez, Ramón Accésit nº 2 - Área de Ciencias Sociales. Economía y Administración Gestión integral de mantenimiento basado en el modo de falla de los procesos críticos y la familia de puestos estratégicos que mejora los rendimientos en la industria textil en México, Dr. Vaquera Hernández, Joel, Accésit nº 1 - Área de Ciencias Sociales, Economía y Administración Publicaciones.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 650.





MARÍA DE LOS ÁNGELES CALVO TORRAS, Licenciada y Doctor en Farmacia por la UB. Premio extraordinario de Licenciatura. Licenciada y Doctor en Veterinaria por la UCM. Diplomada en Sanidad y Especialista en Microbiología y Parasitología. Catedrática de Sanidad Animal (UAB).

Ha publicado más de 230 trabajos de investigación. Ha colaborado en la redacción de capítulos de libros de Micología y Microbiología. Ha dirigido 42 tesinas y 20 tesis doctorales. Ha recibido 12 premios por su labor investigadora.

Es Acad. Núm. de la RA de Medicina de Cataluña, de la RA de Doctores de Madrid, de la Academia de Veterinaria de Cataluña, de la RA Europea de Doctores de Cataluña, de la RA Academia de Farmacia de Cataluña, Académica Correspondiente de la RA de Medicina de Madrid, de la RA, de la Acad. Nac. de Med. de México, de la Acad. Nac. de Veterinaria de México, Miembro del I.M.F.C, de la Soc. Argentina de Veterinaria y de la Cof. Interno. de Investigadores de Toledo.

Ha sido Miembro del Comité Científico de Nutrición Animal (SCAN), siendo en la actualidad Experto de la CE. Fue Vice-Decana y Decana de la Facultad de Veterinaria de la UAB. Se Miembro del Consejo Asesor de la Salud Pública Catalana. Vice-Presidenta de la RAED, Secretaria general de la ACVC, Secretaría general adjunta de la RAMC y Miembro de la Junta de Gobierno de la RAFC.

Tiene reconocidos seis tramos de investigación y de docencia a nivel estatal y autonómico, es evaluadora de diferentes agencias nacionales e internacionales.

“Es mucho más importante saber qué tipo de paciente tiene una enfermedad que qué clase de enfermedad tiene un paciente”

(William Osler)

Carol Moreno Atanasio

1914 - 2021

Colecció Reial Acadèmia Europea de Doctors



**Generalitat
de Catalunya**



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN, CULTURA
Y DEPORTE