



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Elogio de una célula. Divagaciones apasionadas acerca del endotelio vascular

## Praising of a cell: Passionate digressions on the vascular endothelium

F.J. Barbado Hernández

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 26 de noviembre de 2010; aceptado el 3 de marzo de 2011  
Disponible en Internet el 4 de mayo de 2011

## Introducción

Voy a empezar de forma sencilla y concreta, solo con imaginología ilustrativa y leyendo al estilo barojiano<sup>1</sup> unas cuartillas<sup>a 1</sup> y voy a leer estas reflexiones, en vez de hablarlas, porque como decía Don Gregorio Marañón, la palabra escrita ha nacido de la meditación, lo cual no siempre ocurre con la palabra hablada<sup>2</sup>. Toda mi vida he sido, y soy, ya al atardecer de la vida, un clínico, un médico de «ver enfermos» y tutor de médicos residentes<sup>3,4</sup>. He utilizado para esta historia del endotelio vascular mi propia bibliografía recogida desde el lejano tiempo de estudiante de medicina (apuntes, notas, cuadernos de prácticas, recortes, libros de lance, monografías, artículos científicos, tesis doctorales recientes, aderezado con un poco de Google y Wikipedia). Se trata de una historia de la célula endotelial, una biografía sentimental, con una visión personal, y por tanto, incompleta, parcial o sesgada. Sorprende la escasa mención, en general, de la historia del endotelio vascular<sup>5,6</sup>. Estas reflexiones se justifican porque los conocimientos actuales se comprenden mejor a la luz de sus antecedentes históricos.

## ¿Qué es el endotelio?

Un conjunto de células de origen mesodérmico pertenecientes al epitelio pavimentoso simple y constituido por una monocapa de células planas que reviste los vasos sanguíneos, los linfáticos, las cavidades serosas del organismo (pleura, pericardio, peritoneo) y las válvulas cardíacas. Estas células, las de la pared vascular están polarizadas, tienen una superficie luminal o apical que da a la luz del vaso, y otra basal que interacciona con las proteínas de la membrana basal del subendotelio<sup>5,7</sup> (fig. 1) ¿Son iguales todas las células endoteliales vasculares? No, la morfología depende de la fuerzas del flujo sanguíneo. Son elipsoides cuando el flujo sanguíneo es uniforme y laminar y poligonales en las ramificaciones y curvaturas de los vasos, que tienen mayor flujo y turbulencia<sup>8</sup>.

## Las raíces: antes del descubrimiento del endotelio

Johannes Müller (1801-1858), profesor de Anatomía y Fisiología de la Universidad de Berlín, en su tratado de Fisiología<sup>9</sup> afirma que los capilares no son simples surcos excavados en la substancia de los órganos, sino que tienen paredes membranosas y que algunas veces se consigue ver con el microscopio la pared de los capilares bajo la forma de una membrana propia. Un discípulo de Müller, Schwann (1810-1882) vio en la cola de los renacuajos que los vasos capilares

Correo electrónico: [barbado.hernandez@hotmail.com](mailto:barbado.hernandez@hotmail.com)

<sup>a</sup> Este artículo especial fue motivo del discurso de ingreso el 23 de Marzo de 2011 en la Asociación Española de Médicos Escritores y Artistas.

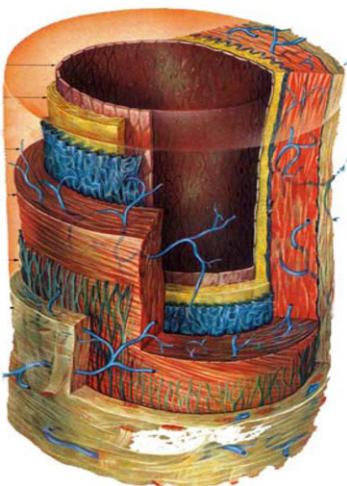


Figura 1 Endotelio en la capa íntima de una arteria muscular (Tomado de una lámina de CIBA).

estaban rodeados de una membrana delgada<sup>9</sup>. Es decir según el gran fisiólogo Müller, también gran cultivador, según Laín, de la anatomía comparada<sup>10</sup>, la pared del capilar... ¡es una membrana!

### El descubrimiento de las células endoteliales

El Dr. Fort, profesor libre de anatomía en la Facultad de Medicina de París, en su delicioso y completo libro de bolsillo «Compendio de Anatomía Descriptiva»<sup>11</sup>, afirmaba que las células endoteliales no fueron bien conocidas hasta que en 1863 Recklinghausen (1833-1910) (fig. 2) demostró la existencia de un cemento intracelular que se podía hacer visible bajo la forma de líneas negras, por medio de una solución de nitrato de plata al 1 x 300. Anteriormente a esta época se creía que los endotelios eran membranas delgadas uniformes sembradas de núcleos. Curiosamente Fort emplea las mismas palabras que Müller (año 1846) atribuía a Schwann. ¡Membranas delgadas! Observen vds. que fue Recklinghausen, un gran clásico de la patología ósea<sup>10,12,13</sup>, aunque su epónimo se encuentre unido a la neurofibromatosis.

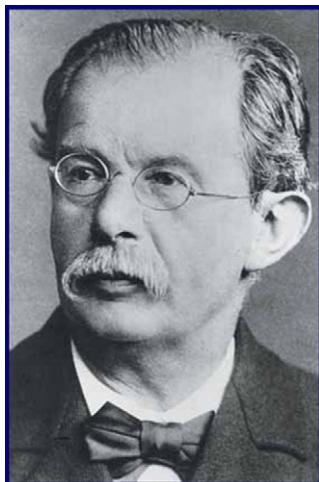


Figura 2 D. von Recklinghausen.

rosis pigmentaria cutánea y a la osteítis fibroquística del hiperparatiroidismo, quién «descubrió» las células endoteliales.

Me ha llamado la atención ¡a más experiencia, más áreas relacionables!, la mención de Recklinghausen al nitrato de plata y las líneas negras. He relacionado estos datos con las prácticas del texto-guía de Trabajos Prácticas de Histología de Don Fernando de Castro. Escribía Don Fernando «se presenta una lámina de mesotelio previa nitratación argéntica y reducción de la plata por acción de la luz solar. Adviértase la línea de demarcación de las células que destaca impregnado en negro por la plata reducida»<sup>14</sup>. Quiero insistir que en la segunda mitad del siglo xx persistían el nitrato de plata y las líneas negras de Recklinghausen para reconocer las células endoteliales. Una idea en el hilo de esta historia, López-Piñeiro<sup>15</sup> destacaba que Golgi a partir de 1871 comenzó a publicar trabajos basados en el método de impregnación cromoargéntica que había ideado con Recklinghausen. Y además, añadía López-Piñeiro de forma sugestiva «pocos meses después de la aparición del libro de Golgi, Cajal (1852-1934) aprendió el método de impregnación cromoargéntica y otras técnicas neurohistológicas en el laboratorio de Luis Simarro». Cajal destaca en sus «Recuerdos de mi vida científica»<sup>15,16</sup> que Simarro le llamó la atención sobre la excepcional importancia del libro de Golgi. Un inciso, la soledad de Cajal es un mito, ni fue un autodidacta sin raíces, ni surgió por generación espontánea<sup>15</sup>.

### Divagaciones sobre el lenguaje biológico: los orígenes del vocablo endotelio

Don Emilio Fernández-Galiano catedrático de Histología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Madrid (1935) en su discurso de recepción pública de la Real Academia Española, leído el 18 de marzo de 1948, describe una historia etimológica, para mí inesperada, del vocablo endotelio<sup>17</sup>. El anatómico Ruysch averiguó en el año 1715 que el pezón de la glándula mamaria está revestido de una membrana sutil, a la que impuso el nombre de epitelio. La raíz *tel* (pezón, membrana de revestimiento) procede de la palabra griega *thele* (pezón), y el prefijo *epi* (sobre, arriba), según el profesor López-Piñeiro en su extraordinario libro «Introducción a la terminología médica»<sup>18</sup>. Así pues, de estas raíces griegas, surgió «epitelio» o membrana de revestimiento. Y como persistió la primitiva denominación de epitelio para otros tejidos (mucosas, cavidades internas, piel) con análoga morfología resultó la extravagancia (para Don Emilio y para nosotros) de llamar «protectores del pezón» a numerosas formaciones histológicas que no tienen la menor relación con las glándulas mamarias o los pezones. Más no para aquí la cosa, insistía Don Emilio en su metódico discurso de ideas precisas y palabras exactas. El prestigioso histólogo His (1831-1904) fijóse en las particularidades propias de ciertos epitelios formados por una sola capa de células, de aspecto semejante a un pavimento de baldosas, y que tapizan la cara interna de las cavidades cerradas y estimó conveniente anteponer a la palabra epitelio la raíz griega *endo* (dentro), para denominar tales membranas, con lo que éstas quedaron convertidas en endoepitelios. Pero en opinión de Fernández-Galiano, este vocablo, ya por razones de eufonía, ya en gracia a la brevedad, se transformó en este otro:

endotelios. Todavía más, histólogos posteriores a His, inventaron (¡cuidado!, entre nosotros existen «grandes inventores de palabras» tales como la *urdimbre afectiva* de Rof, la *diselpidía* de Laín, o la inconclusa *tribibliom* de Letamendi<sup>19</sup>) otro vocablo el *mesotelio*, del que se hablaba en las prácticas de Castro<sup>14</sup>, proveniente del griego «*mesos*» (medio) aplicándolo al endotelio de las serosas esplácnicas. Y no contentos con esto se ideó el término *angiotelio*, derivado del griego *aggeion* (angi, vaso) para dar un nombre especial a los endotelios vasculares, y la voz *peritelio* (peri, alrededor) para referirse a las células periadventiciales.

He aquí, pues, queridos amigos, una serie de palabras: epitelio, endotelio, mesotelio, angiotelio, y peritelio, a cual más absurda desde el punto de vista etimológico. Por cierto, que la única que ha desaparecido (angiotelio) es la que más hubiera merecido persistir, pues equivale a endotelio vascular, protagonista de esta semblanza sentimental.

### El endotelio: de obscura barrera física a «célula estrella»

Es fascinante contemplar, desde la perspectiva del tiempo que da la vida, cómo el endotelio ha pasado de ser una simple barrera, aunque no estanca: una membrana dialítica, intercambiadora de líquidos, el epitelio pavimentoso simple para Don Fernando de Castro<sup>14-20</sup> último discípulo de Cajal<sup>21</sup>, a ser considerado nada menos que ¡un órgano! Y además, un ¡órgano noble! (¿qué querrá decir la palabra noble en biología?), con funciones vasomotoras, hemostáticas, inmuno-lógicas, etcétera<sup>5,6,22</sup>.

### Pero... ¿existe «un pesador y medidor» de endotelios?

Existe un «pesador de almas» en la novela de André Maurois<sup>23</sup> y al parecer también de endotelios, si nos fijamos en detalles sorprendentes espiados en la literatura<sup>7,24,25</sup>. El endotelio tapiza todo el interior del árbol vascular y es el tejido más extenso del cuerpo humano. Su peso estimado en 1.500 g es similar al del hígado. Recubre una superficie total de 700 m<sup>2</sup>, la mayoría de lechos capilares. Equivale a la masa de un hombre de 70 kg de peso. Pues sí, existen «pesadores y medidores» de endotelios, aunque es de esperar que no lo hayan hecho como el médico pesador post-mortem de almas de Maurois.

### El endotelio vascular en el atrio de su historia: dos premios Nobel y una injusticia

#### Cajal y los vasos sanguíneos

En una reciente conferencia en el Colegio de Médicos de Madrid sobre la influencia de Cajal en la Medicina Moderna, la profesora D.<sup>a</sup> María Merino Neumann, patóloga del Instituto Nacional del Cáncer de Bethseda, destacó los trabajos de Cajal sobre la proliferación de los vasos sanguíneos. Los hallazgos de Cajal fueron los prolegómenos de la actual vasculogénesis, neoangiogénesis y las células progenitoras endoteliales<sup>26,27</sup>.

#### Alexis Carrel (1873-1944)

Premio Nobel de Medicina en 1912 por sus originales técnicas de anastomosis vasculares, que le llevaron a ser pionero de injertos y trasplantes de órganos en animales. Fueron sorprendentes sus cultivos de células endoteliales y de otros tejidos, y sus métodos de conservación de segmentos vasculares con trasplantes de vasos sanguíneos en el Instituto Rockefeller<sup>28</sup>. Una cosa más sobre Carrel. Su obra «La incógnita del hombre», pero sobre todo la tardía «La conducta en la vida», apasionantes y sólidas en la perspectiva biológica, son deplorables por su elogio de la esterilización eugenésica que, según Carrel, «ha llegado a ser indispensable para la raza blanca»<sup>29-31</sup>.

#### Don Fernando de Castro (1896-1967): un sabio sin premio Nobel

Catedrático de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Madrid, sucesor de Tello, otro ilustre discípulo de Cajal. Castro demostró (años 1927-1928) que la estructura anatómica conocida como cuerpo carotídeo estaba formada por el seno, puramente vascular, situado en la bifurcación de la arteria carótida primitiva y por el *glomus caroticum*, inervados ambos por una rama del glosofaríngeo, el nervio intercarotídeo, descrito por Castro por primera vez<sup>21,32</sup>. ¿Cómo era el cuerpo carotídeo, según Castro? Pues una pequeña masa (3-5 mm) de vasos sanguíneos, finos e interconectados, capilares sinusoidales revestidos por endotelio fenestrado, con células glómicas epiteloides<sup>21</sup>. Castro describió por primera vez con estudios experimentales, morfológicos y complejas disecciones en gatos, que el cuerpo carotídeo es un órgano sensorial preso- y quimiorreceptor<sup>33,34</sup>. Sin embargo, llegó la Guerra Civil Española (1936-1939), «los gatos se morían de hambre» y Castro no pudo continuar con sus trabajos<sup>21</sup>. El fisiólogo y farmacólogo belga Corneille Heymans, basándose en los hallazgos de Castro, demostró experimentalmente las respuestas cardiovasculares de los presorreceptores según la composición química de la sangre (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>). El resultado fue que Heymans fue Premio Nobel en 1938<sup>21</sup>. Una escena conmovedora en la biografía de Don Fernando de Castro. En el año 1948, Buño, profesor de Histología de la Facultad de Medicina de Montevideo, en la presentación de Castro que iba a impartir un ciclo de conferencias, dijo: «Aquí está el profesor Heymans que ha dicho que su Premio Nobel debía haber sido compartido con el doctor Castro»<sup>21</sup>.

Los que conocimos como alumnos a Don Fernando de Castro sabemos cómo ese hecho de no alcanzar o compartir el Premio Nobel dejó marcado su espíritu, y por tanto, su facies. Enjuto, alto, enlutado, se entusiasmaba explicando -y corrigiéndole su propio bedel Joaquín- los nucleolos y el aparato de Golgi. Con voz apagada y mirada triste, no infundía hilaridad al estudiante, sino cierta consternación y curiosidad a una plétora de alumnos, con clases con hasta cerca de mil repetidores<sup>21</sup>. Falleció en Madrid, el 15 de abril de 1967. Según la leyenda -falsa- en una casa sin ascensor y con dificultades para sacar el ataúd por las escaleras. En opinión de Pérez-Peña<sup>35</sup> la creatividad y aportación científica de Castro fue superior a la de Jiménez Díaz. Sin embargo, para sobrevivir, Don Fernando de Castro tuvo que ser durante

décadas ayudante de cirugía digestiva y general del doctor Pablo Sala<sup>21</sup>.

## Historia moderna del endotelio

### Preludios científicos

Roberto Novoa Santos (1885-1933) vislumbró en la primera Patología General científica de nuestro país, en el capítulo de la patología de las glándulas sanguíneas, la potencial capacidad secretora de la pared vascular<sup>35,36</sup> y además, fue un precursor del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por *incretas*, hoy *incretinas*<sup>37</sup>. Sin embargo, fueron Pedro de la Barreda y Fernández de Molina, en el Instituto de Investigaciones de Jiménez Díaz quienes descubrieron en el año 1947 con trabajos experimentales que la pared arterial secretaba algún factor vasoactivo. Textualmente afirmaban que «un estímulo nervioso hipertensor hace segregar a la pared arterial un fermento que actúa sobre el hipertensinógeno del plasma liberando una arteriohipertensina»<sup>35,38,39</sup> también llamada en la jerga divulgativa «arterina» o «arteriolina». Antonio Fernández de Molina (1919-2006) obtuvo en 1947 el grado de Doctor con la original, casi visionaria para aquella época, Tesis «La función endocrina de las arterias»<sup>40</sup>. Don Carlos Jiménez Díaz en su excelente libro<sup>41</sup> «La Historia de mi Instituto», escrito a modo de *egoteca*, explica que «estudiando con Barreda la hipertensión arterial utilizamos la hipertensión que se produce por el estímulo del cabo central del vago centrado en el cuello para averiguar de dónde procedía el mecanismo hipertensivo y demostramos ser debido a algo que, circulando por la sangre, permite la transmisión de la hipertensión a otro animal en circulación cruzada y así llegamos a la conclusión de una función de secreción interna de la pared arterial». En la biografía de Don Carlos, fundador de la medicina científica hospitalaria en España, escrita por su sobrino Jiménez Casado<sup>42</sup> se detalla de forma exacta como Jiménez Díaz tuvo una gran visión del futuro e incluso en el año 1935 creó una Unidad de Metabolismo Celular precursora de lo que hoy se conoce como biología molecular.

### El endotelio se relaja

En el año 1980 Furchtgott y Zawadzki descubrieron en la Universidad de Nueva York la necesidad de la presencia del endotelio para que tuviese lugar el efecto vasodilatador de la acetil-colina en tiras helicoidales de aorta de conejo. Demostraron la liberación de una substancia a la que llamaron «factor de relajación vascular derivado del endotelio» (EDRF)<sup>43,44</sup>. El profesor Robert Francis Furchtgott murió en Seattle el 17 de mayo de 2009 a los 93 años de edad. Sin embargo, había trabajado en el laboratorio con ayuda de un técnico hasta los 85 años<sup>44</sup>. Afortunadamente no le llegó la siega oficial de la jubilación como ocurre en nuestro país.

En 1986 Salvador Moncada demostraba con elegantes experimentos que el EDRF era el óxido nítrico<sup>45</sup>, un potente factor vasorrelajador sintetizado por las células endoteliales, que contribuye a la relajación local del tono vascular<sup>46</sup>. En el laboratorio de Ignarro se llegó de forma simultánea e independiente a la misma conclusión<sup>47</sup>. El Premio Nobel ¡otra vez! fue otorgado en 1988 a Furchtgott, Ignarro y

Murad. De forma sorprendente, Salvador Moncada, hondureño aunque afincado en el Reino Unido, considerado como el «padre» del óxido nítrico, un regulador fisiológico universal con importantes implicaciones fisiológicas y terapéuticas, fue excluido del Premio Nobel<sup>48</sup>.

### Un inciso, un detalle: ¿tenemos nostalgia de los Premios Nobel hispánicos perdidos?

En mi opinión nuestro histórico atraso científico ha originado un colectivo «dolor por el pasado»<sup>49</sup> y una permanente ucrónia, al margen de sus verdaderas causas, sobre aquello que ayer no fue:

1. Si no hubiera habido Guerra Civil y Castro hubiera podido seguir trabajando con sus gatos vivos... ¿hubiera conseguido el Premio Nobel?
2. ¿Y si Cajal hubiera solicitado, cosa que no hizo, el Premio Nobel, para sus discípulos, Río-Ortega, Castro, etc?
3. Si Jiménez Díaz, como advierte Pérez-Peña<sup>35</sup>, no hubiera «retenido» a Barreda en su *sueño de la Institución*, y se hubiera ido a trabajar con Tanhausen, científico alemán que ofreció a Barreda la posibilidad de irse con él a EE.UU... ¿hubiera seguido el mismo camino y galardones que Ochoa?
4. ¿Y si Moncada hubiera sido británico o norteamericano?
5. Incluso, en otros escenarios, la lista también es larga. Por ejemplo, Patarroyo, Margarita Salas y hasta hace más de cien años el Doctor Cortezo<sup>50</sup>.

### Un japonés en busca de un tema para su tesis doctoral: las endotelinas

Highsmith et al advirtieron en 1985 que las células endoteliales en cultivo secretaban al medio una substancia peptídica con acción vasoconstrictora<sup>51</sup>. Recordad como Alexis Carrel ya hacía cultivos de células a principios del siglo xx. Hace 20 años el profesor Antonio G. García hizo una apasionante síntesis sobre la historia de las endotelinas<sup>52</sup>. La endotelina es un vasoconstrictor endógeno potente sintetizado por el endotelio. He aquí su curiosa historia. Un joven japonés llamado Masashi Yanagisawa, biólogo molecular, buscaba un tema para su tesis doctoral. Dio con el estudio de Highsmith y sugirió a su director Masaki, en la Universidad de Tsukuba, que tenía interés en resolver sus incógnitas. El director aceptó esta propuesta. Se unieron a Yanagisawa, un farmacólogo, Katsutashi Goto, y un bioquímico, Sadao Kimura. El resultado fue brillante. El 30 de marzo de 1988 comunicaron en la revista *Nature* la estructura molecular de la endotelina<sup>53</sup>.

### Una mención de honor al becario Sergio

De forma sorprendente Andrezej Szczerlik, en su reciente libro «Catarsis»<sup>54</sup>, de gran sugerencia por su lirismo y humanismo médico, detalla cómo el equipo de Vane demostró que el extracto del veneno de la serpiente Bothrops Jaravaca, traída por el becario Sergio Ferreira de Brasil, inhibía la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina o convertasa, secretada por el endotelio vascular. Así nacieron

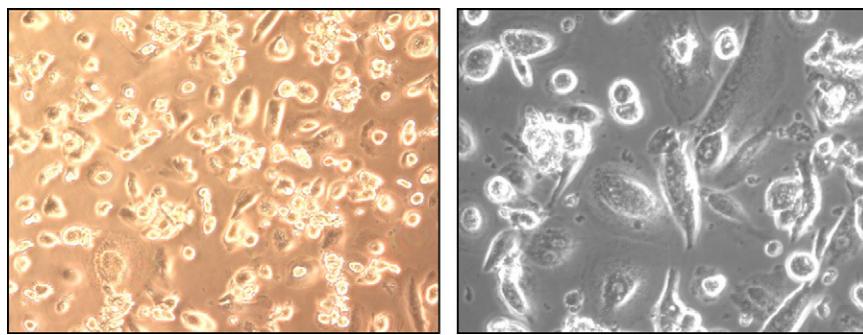


Figura 3 Cultivo de células progenitoras endoteliales (Cortesía de la Dra. Bárbara Pagán Muñoz).

los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

## Epicrisis

Según estos balbuceos históricos y sentimentales, la célula endotelial vascular ha sido una delgada pared membranosa, la célula endotelial de Recklinghausen y una membrana dialítica como intercambiador de líquidos, hasta llegar a ser el órgano-vascular actual, considerado como la más extensa glándula endocrina, paracrina y autocrina.

La biografía de la célula endotelial abarca desde el ocre primer medicamento de la historia, para la ruptura de la pared vascular<sup>55</sup>, a las células progenitoras endoteliales<sup>23,27</sup> (fig. 3). Quizás hemos hallado la aguja en el pajar, pero según la consideración de la doctora Jimena Fernández de la Vega<sup>56</sup> la materia es insondable y nos queda todavía, según la expresión popular turca, «cavar un pozo con una aguja».

## Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Baroja P. *Divagaciones apasionadas*. Madrid: Editorial Caro Raggio; 1985.
2. Ortiz Vázquez J. Marañoón maestro. El Magisterio clínico en su tiempo y en el nuestro. En: Marañoón actualidad anticipada. Madrid: Ediciones de la Universidad Complutense S.A.; 1988. p. 93-112.
3. Barbado Hernández FJ. Medicina y literatura en la formación del médico residente de medicina interna. *An Med Interna* (Madrid). 2007;24:195-200.
4. Barbado Hernández FJ. Un tutor de docencia, a escena. *Rev Clin Esp*. 2010;210:246-9.
5. Aleixandre de Artiñano MA, Ortega Mateo AJ. *Función y disfunción endotelial*. Madrid: Editorial Complutense; 2000.
6. Verdejo París J. Función endotelial. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76:164-9.
7. Ríos Blanco JJ. Estudio no invasivo de la disfunción endotelial en la hipertensión arterial de bata blanca. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina; 2002.
8. Factores celulares y tumorales relacionados con la aterogénesis. Giron González D, Guerrero Sanchez F, Salvo González R, Giron González J.A. *Medicina Cardiovascular* J. Millán-Núñez Cortes. Barcelona: Masson; 2005. p. 79-95.
9. Muller J. Tratado de Fisiología, Tomo I, Imprenta y librería de D. Ignacio Boix, editor. Madrid; 1846. p. 226-64.
10. Laín Entralgo. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Salvat editores S.A.; 1978.
11. Fort JA. *Compendio de Anatomía Descriptiva*. Barcelona: Editorial Gustavo Gili, S.A; 1924. p. 39-56.
12. Hombourger P, Pellicer L, Daufi L. Enfermedades y síntomas con nombres propios: Diccionario de enfermedades y epónimos clínicos Laboratorios Dr. Esteve, Barcelona, 1968.
13. Marañoón G. *Trabajos del Servicio de Patología médica*. Madrid: Tipografía Artística; 1929. p. 12-3.
14. De Castro F. Texto Guía de trabajos prácticos de histología. Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid. Madrid: Tipografía Artística; 1962.
15. López Piñero JM. *La Medicina en la Historia*. Madrid: La esfera de los libros S.L; 2002. p. 435-663.
16. Ramón y Cajal S. Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica. Madrid: Alianza Universidad; 1981.
17. Fernández Galiano E. *Algunas reflexiones sobre el lenguaje biológico*. Madrid: Talleres Gráficos Montana; 1948.
18. López Piñero JM, Terrada Ferrandis ML. *Introducción a la terminología médica*. Barcelona: Masson S.A; 2005.
19. Letamendi J. *Curso de clínica general o Canon perpetuo de la práctica médica*. Madrid: Imprenta de los Sucesores de Cuesta; 1894.
20. Barbado Hernández FJ. Biografía de la enfermedad de Fabry. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2010;113:3-6.
21. Gómez-Santos M, Fernando de Castro. *Su vida, Su Obra*. Madrid: Fundación Médica Mutua Madrileña; 2009.
22. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento, de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:211-7.
23. Maurois A. *El pesador de almas*. Barcelona: Ediciones Plaza-Janés; 1963.
24. Pagán Muñoz B. Efecto de la atorvastatina sobre la función endotelial en enfermedades con elevado riesgo vascular sin episodios isquémicos propios: relación con las células progenitoras endoteliales. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid; 2008.
25. Candel Monserrat I, Candel González FJ, Matesanz David M, Sanz de Barros R, Samaniego Olano LA, Vivanco Velasco R. Óxido nítrico: ¿es tan importante como parece? En: Portugal Álvarez J, Díaz Rubio M, editors. *Perspectivas en Medicina Interna*. Madrid: Editorial Medica Panamericana S.A; 1996. p. 238-63.
26. Soto Abánades CI, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ. Las células intersticiales de Cajal: otra contribución a la medicina moderna. *Rev Clin Esp*. 2008;572-4.
27. Gómez Cerezo FJ, Pagán Muñoz B, López Rodríguez M, Esteban Muñoz M, Barbado Hernández FJ. The role of endothelial progenitor cells and statins in endothelial function: A review

- Cardiovascular Hematological Agents in Medicinal Chemistry. 2007;5:1-8.
28. Moreno AM. *Triunfo y ruina de una vida*. Alexis Carrel. Madrid: Espasa Calpe S.A.; 1961.
29. González López E. ¿Hay que seguir utilizando (algunos) epónimos médicos. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:703-4.
30. Carrel A. *La incógnita del hombre*. México: Editorial Diana S.A.; 1964.
31. Carrel A. *La conducta en la vida*. Buenos Aires: Editorial Guillermo Krabt; 1951.
32. Aguirre de Viani C. *Cajal y su escuela*. Salamanca: Junta de Castilla y León; 2002. p. 121-35.
33. García AG. Don Fernando de Castro. *Noticias Médicas*. 1996;3624:8-9.
34. Gallego A. Ser doctor. Como redactar una Tesis Doctoral. Madrid: Fundación Universidad-Empresa; 1987.
35. Pérez-Peña F. Los últimos clínicos de San Carlos. Estampas y vivencias de la Facultad de Medicina de San Carlos. Madrid: Editorial Vision Net; 2005.
36. Novoa Santos Roberto Manual de Patología General. Tipografía el Eco de Santiago. Santiago de Galicia, 1916.
37. Ponte Hernando FJ, Novoa Santos R. *Precursor del tratamiento de la diabetes con incretinas*. Madrid: Novo Nordisk Pharma S.A; 2009.
38. Jiménez Díaz C, de la Barreda P, de Molina AF. La regulación química de la presión arterial. *Rev Clin Esp*. 1947;24:417-9.
39. Jiménez Díaz C, Barreda P, Molina AF, Alcalá R. Rol of arterial wall secretion in the regulation of blood pressure. *Circulation*. 1954;9:903-7.
40. Díaz-Rubio M, Fernandez de Molina A. (1919-2006) En *Médicos Españoles del Siglo XX. 3ª serie You and Us*, S.A. Madrid, 2008.
41. Jiménez Díaz C. La historia de mi instituto. Editorial Paz Montalvo; 1965. PP. 199-204.
42. Jiménez Casado M. Doctor Jiménez Díaz. Vida y obra. La persecución de un sueño. Madrid: Fundación Conchita Rábago; 1993.
43. Furchtgott RF, Zawazki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
44. García AG. Recuerdo de Robert Furchtgott RF. *Noticias Médicas*. 2009;3:10-2.
45. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-6.
46. Burmier M. Aspectos etiológicos y fisiopatológicos de la hipertensión: otros factores endocrinos hormonales. En: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors. *Manual de Hipertensión de la European Society of Hypertension*.. Barcelona: Ediciones Médicas; 2009. p. 117-25.
47. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61:866-79.
48. García GA. La molécula del año. *Noticias Médicas*. 1993;494:6-8.
49. Iruela LM. La enfermedad de la nostalgia. *Jano*. 2005;1580:86-8.
50. Álvarez Sierra J. *Doctor Cortezo*. Madrid: Editorial Nacional; 1945.
51. Hickey SA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RFA. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *J Physiol*. 1985;248:c550-6.
52. García AG. Endotelinas. *Farmacoterapia*. 1991;8:121-2.
53. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-5.
54. Szczeklik A. *Catarsis sobre el poder curativo de la naturaleza y del arte*. Barcelona: Editorial Acatilado; 2010.
55. Watson P. Ideas. Historia intelectual de la humanidad. Barcelona: Editorial Crítica; 2009.
56. Fernández de la Vega J. *Teoría de la herencia y herencia molecular*. Madrid: Editorial Paz Montalvo; 1963.