

# **MATEMATICAS Y MEDICINA**

**Jesús María Sanz Serna**

**Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y  
Cirugía de Valladolid**

**Leído el 30 de mayo de 2008**

*Excmo. Sr. Presidente*

*Excmas. E Ilmas. Autoridades*

*Ilmos. Sres Académicos*

*Señores y Señores:*

Con frecuencia, quienes deben usar de la palabra en un acto público en el que han recibido o van a recibir algún reconocimiento suelen o comenzar o concluir su intervención manifestando la magna discrepancia entre lo abultado del honor concedido y lo menguado de sus propios méritos. Todos sabemos que, en su mayor parte, tales manifestaciones son hijas de la cortesía y de la urbanidad y que su ausencia podría ser síntoma o de arrogancia o de ingratitud. Sólo de modo excepcional se dan casos en los que el honrado no es en verdad acreedor del honor que se le otorga y las protestas de falta de merecimiento son sinceras: entre estas situaciones excepcionales se halla mi ingreso en esta muy antigua<sup>1</sup> Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.

Es verdad que no es obligado que cada académico sea médico y que, por el contrario, está previsto que la corporación recoja en su seno a especialistas en las ciencias que pueden auxiliar a la medicina. Sin embargo, aun dadas tales salvedades, me encuentro en este acto sin ningún mérito personal que me avale para desempeñar el papel de beneficiario: soy consciente de entrar en la Academia tan sólo gracias a la benevolencia de sus miembros y, de modo muy singular, a la bondad hacia mí de su Presidente, el Dr. Marañón.

Si hoy comparezco ante ustedes se debe a que, junto al conocimiento de mis personales limitaciones, poseo la convicción

---

<sup>1</sup> Sobre la historia de la Academia, nacida en 1731, puede verse la reciente obra “Historia de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid” por el Dr. Luis Corporales López, Académico de Número y Secretario General, Valladolid, 2007.

de que la contribución de las matemáticas al buen éxito de la medicina no es desdeñable en la actualidad y no hará sino incrementarse en el futuro próximo. Creo que no puede haber forma más útil de construir este discurso de ingreso que repasar, dentro de las limitaciones de mi capacidad y saber, las áreas de contacto entre la matemática, que más que una ciencia es un modo de pensar, y la medicina, que es mucho más que una ciencia.<sup>2</sup>

## **Las matemáticas y las ciencias de la vida**

Ciertamente las partes más antiguas y elementales de las matemáticas ---por ser precisas, las anteriores a la invención del cálculo infinitesimal por Newton (1643-1727) y Leibniz (1646-1716)--- no carecen de aplicaciones prácticas: agrimensura, levantamiento de planos, navegación, contabilidad, cálculo de intereses y amortizaciones, fijación del calendario, etc. Sin embargo la introducción del cálculo infinitesimal vino a suponer un salto de gigante para el ámbito de actuación de la matemática y nos interesa subrayar que ese salto es inseparable de la aparición histórica de la primera ciencia: la física. Los conceptos mismos, como aceleración o momento de inercia, de la física que crea Newton sólo son expresables en términos de derivadas o integrales, de suerte que, sin matemáticas, la física carecería incluso de lenguaje en que formularse.<sup>3</sup> Recíprocamente, la mayor parte del desarrollo de la matemática en los últimos tres siglos tiene origen y motivación en el deseo de resolver este o aquel problema físico.<sup>4</sup> No es exagerado afirmar que nada de la física moderna o de lo en ella basado, del avión a los rayos X, del automóvil a la resonancia magnética, de las telecomunicaciones a la radioterapia, hubiese sido posible sin matemáticas. Y aquí

---

<sup>2</sup> Sobre estas consideraciones he de volver a la conclusión del discurso.

<sup>3</sup> Ya Galileo (1564-1642) había escrito: "El gran libro de la naturaleza está siempre abierto ante nuestros ojos y la verdadera filosofía está escrita en él ... pero no podemos leerlo a menos que primero aprendamos el lenguaje y los caracteres en los que está escrito ... está escrito en lenguaje matemático ...". Y, más recientemente, E. P. Wigner (1902-1995, Premio Nobel en física en 1963 por sus contribuciones a la teoría del núcleo atómico y las partículas elementales usando principios de simetría) afirmó que "el milagro de la adecuación del lenguaje de las matemáticas para la formulación de las leyes de la física es un don maravilloso que ni entendemos ni merecemos".

<sup>4</sup> A veces la conexión entre una teoría matemática y sus orígenes físicos puede no ser aparente a primera vista. Y, naturalmente, no todo en la matemática viene de la física.

conviene emplear la palabra “física” de modo muy amplio, para que queden incluidas la astronomía, la ciencia de materiales e incluso la química y la geología.

Las relaciones entre las ciencias sociales y las matemáticas, de una parte, y entre las ciencias de la vida y las matemáticas, de otra, no han poseído en la historia el vigor de las que han existido y existen entre matemática y ciencias físicas. Dejando a un lado las ciencias sociales, que no son objeto de nuestro interés aquí, es justo decir que ni la biología ha necesitado de las matemáticas del modo que la física lo ha hecho, ni la resolución de problemas biológicos ha venido siendo un motor decisivo para el desarrollo de la matemática. Sin embargo es muy posible que la situación esté cambiando o haya cambiado; la matemática actual, aunque el gran público no sea consciente de ello, permea casi todas las actividades humanas y se nutre de ellas; las ciencias biomédicas, y más específicamente, la medicina, no podían ser excepciones.

Para hacerme idea de la creciente potenciación de los vínculos entre ciencias de la vida y matemáticas he llevado a término un sencillo estudio, entre otros muchos que hubiesen sido factibles. Cada mes, SIAM (Society for Industrial and Applied Mathematics/Sociedad para las Matemáticas Industriales y Aplicadas) publica un boletín, SIAM News, de unas ocho páginas en formato A3. No se trata de una revista de investigación, sino de un a modo de periódico para matemáticos, con publicidad de libros, convocatorias de congresos, ofertas de trabajo y una cantidad reducida de artículos, cinco o seis por número, donde se da noticia somera de alguna investigación de particular atractivo. Pues bien, de unos 70 artículos publicados en el año 2007, he contado 24 cuyo título se refiere directamente a las ciencias biológicas. En éstos, junto a temas más tradicionales y sin interés inmediato para la medicina (como la dinámica de poblaciones de especies animales que interactúan) y a estudios de tipo, diríamos, más bien fisiológico (como el funcionamiento de los tendones de los dedos de la mano y el control de la respiración humana por el cerebro), nos encontramos con investigaciones matemáticas que entran de lleno en el núcleo de la medicina, como son los que

ofrecen contribuciones sobre terapias contra el cáncer o prevención del alcoholismo.<sup>5</sup>

Desde estos presupuestos, invito a ustedes a un recorrido por las diversas aplicaciones de la matemática a la medicina, en un periplo que, por fuerza, viene limitado por la duración del acto, por lo exiguo de mis conocimientos y por la conveniencia de circunscribirse a una exposición oral cuando las matemáticas se escriben con más facilidad que se dicen.

A efectos de ordenar la exposición he agrupado en seis campos los ejemplos que presentaré, aunque ---no hace falta insistir en ello--- las fronteras entre unos y otros sean sumamente imprecisas y convencionales.

## **Uso de la estadística en estudios clínicos y epidemiológicos**

No deseo entrar aquí a un infructuoso debate sobre si la estadística es una parte de la matemática o más bien una ciencia autónoma de alto contenido matemático. En cualquier caso, es

---

<sup>5</sup> He aquí la relación completa de los títulos de los 24 artículos: *Mathematics and the Brain: Celebrate Math Awareness Month; Long-time Interest in Biorythms Settles into Fascination with Oscillations in Cognition; Signal Processing and Statistical Challenges in Neurosciences Data Analysis; Geometry, Partial Differential Equations and the Brain; Neurophysiology and Waves; Neuronal Dynamics and Basal Ganglia; A New Mathematics-Inspired Understanding of Breathing and the Brain; Distinctive Roles for Dendrites in Neuronal Computation; The Inverse Problem of Magnetoencephalography: Source Localization and the Shape of a Ball; Linking Dynamics to Function in Weakly Electric Fish; The Finite Element Method in EEG/MEG Source Analysis (EEG & MEG = Electro & Magnetoencephalography); Dynamics of Central Pattern Generating Networks: Locus of Control; Phase-Resetting Curves and Neuromodulation of Action Potential Dynamics in the Cortex; Neuronal Information Encoding and Reduction of Dimension in Network Dynamics; Mathematics of the Brain-But What About Mathematics in the Brain?; Get with the (Sequentially Linear) Program: A Robust Approach to Zapping Cancer; Modelling Alcoholism as a Contagious Disease: How “Infected” Drinking Buddies Spread Problem Drinking; Algebraic Geometers See Ideal Approach to Biology; Statistics and Data Mining Meet Biology at SDM 07; Self-Organization of Complex Biological Phenomena; Matrices, Epidemics and Olga Taussky Todd; An Increasing Role for Mechanics in Cancer Modeling; Mathematical Models and Computational Methods for Nano- and Biotechnologies; Finger Dynamics.*

claro que hoy ni el diseño ni el análisis de los resultados de los estudios clínicos o epidemiológicos se conciben sin técnicas estadísticas: al igual que ocurre en las situaciones de interés para las ciencias sociales, la multiplicidad casi indescriptible de factores que concurren en cada caso hace que el enfoque estadístico sea, no ya oportuno, sino imprescindible para llevar a cabo cualquier análisis racional.

El nexo entre las ciencias de la vida y la estadística no es por cierto nuevo. Los padres fundadores de la estadística, Karl Pearson (1857-1936) y Ronald Fisher (1890-1962), ambos licenciados en matemáticas por Cambridge, estuvieron en todo momento motivados por aplicaciones biológicas; el primero por su interés en la teoría de la evolución; por sus convicciones eugenésicas el segundo. Es significativo que la revista que Pearson fundó lleve por título “Biometrika”, y que Fisher comenzase su carrera en un centro de estudios agronómicos y la concluyese de catedrático de genética en su *alma máter*. Esta relación de la estadística y las ciencias de la vida se echa de ver incluso en parte de la terminología: en estadística se habla de “tratamientos”, de “contagios”, etc. aun en casos en que se analice un problema de fabricación industrial o se lleve a cabo un estudio sociológico.

## **Biología matemática**

Un segundo grupo de conexiones entre la medicina y las matemáticas se engloba en el campo llamado biología matemática, cuyo núcleo, histórica y metodológicamente, lo constituye la dinámica de poblaciones. Aunque, como suele ocurrir en todo tipo de estudios, hay antecedentes muy antiguos,<sup>6</sup> podríamos decir sin ser injustos que el gran pionero en el análisis matemático de las poblaciones fue el judío italiano Vito Volterra (1860-1940). En su artículo de 1926 *Variazioni e fluttuazioni del*

---

<sup>6</sup> Por ejemplo la *Introductio in Analysin Infinitorum* de 1748 de Euler (1707-1783) (el libro de texto más famoso de los escritos por el matemático de Basilea) contiene ejemplos sobre el crecimiento de poblaciones humanas. Por ejemplo: ¿es verosímil que, habiendo quedado la población reducida a seis personas por el diluvio universal, pocos siglos más tarde viviesen millones de personas? (La respuesta es afirmativa y no se requiere tampoco una tasa de natalidad abultada.)

*numero d'individui in specie animali conviventi* mostró cómo las ecuaciones diferenciales explican las oscilaciones periódicas de los números de individuos de diferentes especies que conviven en un mismo hábitat. Más concretamente, analizó la situación, entonces tenida por paradójica, que se había observado en el Adriático tras la Primera Guerra Mundial: el aumento de las poblaciones de ciertas especies comestibles, debido a la dificultad que la conflagración supuso para la actividad pesquera, se había visto pronto seguido de sensibles disminuciones, que Volterra mostró provenían del incremento del número de escualos inducido por la mayor disponibilidad para ellos de pescado. Este ejemplo, y la llamada ecuación de Lotka-Volterra que lo gobierna, son hoy comunes, casi obligados, en los textos sobre ecuaciones diferenciales; uno de los pocos casos en que los estudiantes de matemáticas toman contacto con ideas de la biología.

Si hemos mencionado aquí la dinámica de poblaciones es sobre todo porque, además de aplicarse a especies interactuantes,<sup>7</sup> se emplea también a los estudios epidemiológicos, donde los grupos de individuos sanos, infectados, susceptibles de infección, etc. desempeñan el papel de las especies. Se trata de un cuerpo de doctrina bien desarrollado, donde reina suprema la parte de las matemáticas llamada sistemas dinámicos. Esencialmente se trata de lo que hace décadas se denominaba teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales;<sup>8</sup> los modelos empleados pueden incluir

---

<sup>7</sup> Naturalmente el número de especies involucradas en el modelo puede ser superior a dos. Cada dos especies del grupo que se estudie interactúan entre sí: dadas dos especies incluidas en el modelo puede darse que (1) la presencia de la primera favorezca el incremento de la segunda, pero la presencia de la segunda inhiba el crecimiento de la primera (caso de la presa y el predador), ó (2) cada una de las dos perjudique a la otra (caso de especies que compiten por el alimento), ó (3) cada especie beneficie a la otra (simbiosis).

<sup>8</sup> Las ecuaciones diferenciales tienen como incógnita una función, no un valor numérico, (por ejemplo la incógnita pudiera ser la posición en el espacio de un cometa dado, que es una función del tiempo, o la presión atmosférica sobre la Tierra que es función del tiempo y de la latitud y longitud geográficas). Cuando la función buscada tiene una sola variable independiente (caso del cometa) hablamos de ecuaciones diferenciales ordinarias; cuando las variables independientes son dos o más nos encontramos con las ecuaciones en derivadas parciales. Casi sin excepciones, cada ley de la física se expresa matemáticamente mediante una ecuación diferencial, de ahí el interés de éstas. Por desgracia las ecuaciones diferenciales no pueden ser resueltas por un método general y la matemática ha tenido que desarrollar ramas enteras de conocimiento en su esfuerzo por conocer mejor este tipo de ecuaciones. La teoría cualitativa, cuyos pioneros fueron H. Poincaré (1854-1912) y A. Lyapunov (1857-1918), renuncia a encontrar la expresión concreta de la solución aspirando a sólo a describir su comportamiento cualitativo: por ejemplo en la ecuación de Lotka-Volterra es posible establecer que el número de tiburones oscilará periódicamente sin determinar la “fórmula” que expresa tal número como función del

tanto ecuaciones diferenciales ordinarias, cuando sólo hay evolución en el tiempo, como ecuaciones en derivadas parciales, cuando las poblaciones de animales o de infectados tienen densidades que varían con la situación en el espacio y es de interés el estudio de fenómenos migratorios, de transporte, de difusión, etc. Así mismo se usan modelos discretos (ecuaciones en diferencias), siempre que el tiempo se trate por épocas discretas como generaciones, temporadas, campañas, etc. en vez de suponerse continuamente variable. Y, como ocurre ahora en tantas ramas de la matemática, frecuentemente los modelos incluyen términos estocásticos o probabilísticos.

Las técnicas de la dinámica de poblaciones se prolongan también al análisis matemático de otros problemas biológicos y es al conjunto de tales extensiones a lo que se suele denominar biología matemática. Nos encontramos así con estudios matemáticos para entender la morfogénesis (un campo en el que fue pionero en 1952 A. Turing, quien aparecerá más tarde en este discurso), la formación de patrones, como (un ejemplo típico) las manchas del leopardo, la cinética de fármacos<sup>9</sup> y enzimas, la formación de tejidos o tumores, etc. Una línea importante está constituida por la investigación matemática de la transmisión de las señales nerviosas, donde se deben mencionar los modelos de Fitzhugh-Nagumo o Hodgkin-Huxley, este último conducente al Nobel de Medicina y Fisiología en 1963. A. L. Hodgkin vivió entre 1914 y 1988. Andrew Huxley, nacido en 1917 y aún vivo, era hermano de padre de Julian Huxley (1887-1997), bien conocido biólogo y hombre público (fue el primer director de UNESCO y fundador del World Wild Fund for Nature) y del escritor Aldous Huxley (1894-1963), autor de “Un Mundo Feliz”.<sup>10</sup>

---

tiempo. Dentro de la teoría de de sistemas dinámicos hay resultados, como los relativos al caos y a la teoría de catástrofes, que han tenido notable repercusión en los medios de comunicación.

<sup>9</sup> Una sencilla introducción puede verse en el cuarto capítulo del libro de texto Compendio de Farmacología General, Alfonso Velasco Martín, Díaz de Santos, Madrid, 2001.

<sup>10</sup> Y la familia comprende otros casos “grandes hombres”, por ejemplo el abuelo, el naturalista Thomas Henry Huxley (1825-1893), inventor de la palabra “agnóstico” y eficaz defensor de las ideas de Darwin.

## Bioinformática

En los años recientes y en parte al hilo del desarrollo del proyecto de investigación “Genoma Humano”, ha surgido la bioinformática como nuevo campo científico, a veces llamado también biología computacional.

Antes de comentar el ámbito de esta nueva especialidad, será conveniente hacer algunas observaciones sobre las relaciones entre las matemáticas y los ordenadores y entre las matemáticas y la informática, observaciones a las que hemos de retornar en otros epígrafes del presente discurso. Los ordenadores digitales o, con terminología tomada del inglés, menos extendida pero más precisa, las computadoras digitales nacieron en los años que siguen a la Segunda Guerra Mundial y fueron inicialmente concebidas con el único propósito de efectuar cálculos matemáticos no sofisticados pero sí demasiado prolijos o tediosos para ser realizados manualmente. Las matemáticas no sólo dieron la motivación para la construcción de estas máquinas: algunas de las ideas esenciales en su funcionamiento, por ejemplo la idea de “programa”, se deben a matemáticos como J. von Neumann (1903-1957) o, el ya citado, A. Turing (1912-1954). Estas consideraciones no son contradictorias con el reconocimiento de otros hechos igualmente ciertos: los ordenadores sólo fueron posibles gracias a la existencia de válvulas termoiónicas de vacío (las “lámparas” de las viejas radios y televisores)<sup>11</sup> y su espectacular desarrollo posterior ha venido de la mano de innovaciones tecnológicas<sup>12</sup> como el transistor primero y el “*chip*” después. La opinión pública, incluso la opinión pública con cierta cultura científica, no suele estar al tanto de esta importancia de las matemáticas para la informática. Es más, frecuentemente se oye afirmar que uno u otro avance han sido posibles “gracias a un nuevo programa informático”, cuando lo

---

<sup>11</sup> La construcción de ordenadores no electrónicos sino puramente mecánicos había sido intentada por el británico Charles Babbage (1791-1871). Por desgracia es imposible construir un dispositivo tan complejo cuando las conmutaciones se hacen mecánicamente y Babbage no pudo coronar con buen éxito su empresa. Muchos serán quienes hayan visto los restos inservibles de la máquina de Babbage en el Museo de la Ciencia de Londres.

<sup>12</sup> En el *hardware*.

correcto sería decir “gracias a un nuevo algoritmo matemático cuya aplicación precisa de un ordenador por el volumen de cálculo requerido”.

Regresando a la bioinformática, se nos ofrece en ella un campo que ilustra algunas de las consideraciones precedentes. Es cierto que los avances en esta nueva especialidad hubiesen sido imposibles sin potentes ordenadores de gran velocidad, pero no lo es menos que en ella hallamos, casi exclusivamente, algoritmos matemáticos; unos creados a la vista del problema a resolver, otros que ya existían y eran empleados en otro tipo de aplicaciones.

La bioinformática comprende muy diversas subáreas. En primer lugar diré algo acerca de la que probablemente sea más conocida: la secuenciación de genoma, en especial la secuenciación del genoma humano. Cuando en 1977, Frederick Sanger (1918-) identificó la secuencia del ADN del bacteriófago Phi X 174, que posee 11 genes en 5386 bases, pudo manejar la información suministrada por los análisis bioquímicos de forma “manual”. Esta identificación le valió el Premio Nobel de Química en 1980, segundo que recibía, pues había merecido otro en 1958 por su secuenciación tres años antes de los aminoácidos de la insulina. Sin embargo las técnicas manuales son ya totalmente insuficientes incluso para el genoma de una bacteria. La bioquímica (técnica “*shotgun*”) sólo suministra las secuencias parciales correspondientes a miles de pequeños fragmentos de ADN que hay que “ensamblar” analizando coincidencias entre los diversos fragmentos. Nos hallamos así ante un problema de análisis combinatorio de inconcebible complejidad cuya solución precisa de modo simultáneo de gran volumen de cálculo (el Proyecto Genoma Humano ocupó varios meses a 2000 ordenadores) y de eficientes algoritmos matemáticos. Las técnicas utilizadas en estos últimos son múltiples y van desde la optimización (parte de las matemáticas que halla los valores de las variables para los que toma una función su mayor o menor valor) a la probabilidad. De particular utilidad es la llamada programación dinámica (que nada tiene que ver con la

programación de ordenadores<sup>13</sup>) introducida a principios de los años cincuenta del siglo pasado por el matemático Richard Bellman (1920-1984) para resolver problemas, que aparecen frecuentemente en ingeniería, donde un proceso de toma de decisión puede fragmentarse en una sucesión de decisiones parciales. La programación dinámica, ahora ubicua en bioinformática, había sido ya muy empleada en economía, siendo de relevancia especial las contribuciones de R. Merton (1944-), Premio Nobel de Economía en 1997.<sup>14</sup> De otro lado, los algoritmos desarrollados en conexión con la secuenciación de genoma se están aplicando a otras tareas; igual que se estudian porciones de ADN pueden ser investigados fragmentos de oraciones de los lenguajes humanos o series temporales de variables macroeconómicas.

Estas últimas consideraciones ilustran algo característico de las matemáticas: como carecen de referente material y sólo estudian relaciones abstractas, sus resultados pueden transplantarse sin dificultad de unos a otros campos de aplicación. Es a la abstracción de las matemáticas a la que debemos tanto su utilidad en tantos campos diversos como, tal vez, la reacción adversa que suscita en las mentes de orientación excesivamente pragmática que no comparten el aforismo de Lord Kelvin según el cual no hay nada tan práctico como una buena teoría.

Mas he perdido el hilo del discurso y será conveniente que retornemos a la bioinformática. Otra empresa que se viene acometiendo desde hace años, más allá de la secuenciación del genoma, es la de desarrollar algoritmos que identifiquen fragmentos de cadenas, generalmente fragmentos de cadenas de ADN, que posean funcionalidad biológica, como la codificación

---

<sup>13</sup> Por razones históricas en optimización los problemas se denominan “programas”. Muchos habrán oído tal vez hablar de la “programación lineal”, un cuerpo de doctrina bien establecido y con numerosas aplicaciones industriales, a menudo a situaciones sobre la asignación óptima de recursos a la producción.

<sup>14</sup> Es bien conocido que la ciencia económica actual está muy matematizada, como muestra el trabajo de los Premios Nobel en Economía. Las relaciones entre la matemática y los fenómenos económicos no son de hoy: el primer filósofo/matemático cuyo nombre conocemos, Tales de Mileto (642-546 AC), fue un precursor del uso de derivados como instrumento financiero cuando, cierto año que prometía una gran cosecha de olivas, pagó por anticipado al molino de aceite por el derecho a, llegada la recolección, poder moler su aceituna al precio que venía siendo usual, cubriéndose así del riesgo de que el molinero subiera sus precios ante el incremento de demanda. Es el primer ejemplo de ‘hedging’.

de proteínas. Es uno de los campos (el diseño de aviones o automóviles es otro) donde la experimentación en el ordenador está sustituyendo o ha sustituido ya, en todo en o en parte, a las pruebas de laboratorio.

La bioinformática permite así mismo seguir la evolución de los organismos de una especie a través de la evolución del correspondiente ADN, predecir la secuencia de aminoácidos en una proteína (su estructura primaria) a partir de la secuencia del gen que la codifica, etc. Las aplicaciones de todas estas técnicas son muy variadas y para concluir este apartado mencionaré como anécdota que uno de estos estudios ha permitido concluir que la población de olmos en España tiene su origen casi exclusivo en ejemplares traídos a Cádiz por los romanos para que por ellos trepasen las vides.<sup>15</sup>

### **Modelos continuos/elementos finitos**

Otra técnica matemática que se ha venido aplicando a estudios relevantes para la medicina es la construcción de modelos continuos de tejidos, órganos, etc. y su resolución efectiva por el método de elementos finitos.

Apuntamos anteriormente que los ordenadores digitales surgieron, en los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial para resolver problemas de cálculo aritmético. Entre los problemas que llevaron a construir los primeros ordenadores juegan un papel determinante los de ecuaciones en derivadas parciales. En estos se trata de hallar una función de varias variables independientes sujeta a ciertas condiciones, por ejemplo hallar la función que proporciona la deformación de una placa de

---

<sup>15</sup> El uso del olmo como tutor o rodrigón de la vid estuvo extendido en la antigüedad; de él se originan la columna salomónica rodeada de pámpanos y la frase “pedir peras al olmo”, hoy carente de sentido pero que lo tuvo cuando en el olmo crecían las uvas.

acero en equilibrio sometida a cargas<sup>16</sup> ó la función que da la presión atmosférica en la superficie terrestre.<sup>17</sup>

A pesar de que los problemas de ecuaciones en derivadas parciales, estacionarios o de evolución, poseen como veremos una importancia decisiva en la física y la ingeniería, la matemática del siglo XIX y de la primera mitad del XX no había tenido apenas éxito en su solución, por ser ésta, en general, notablemente más ardua que la de problemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, donde sólo hay una variable independiente. *Grosso modo* podemos decir que las ecuaciones en derivadas parciales sólo se pueden resolver analíticamente en algunos casos muy concretos y particulares donde se conjuguen la linealidad (proporcionalidad estricta entre causa y efecto) con geometrías muy sencillas como la del círculo o el cuadrado. Esta impotencia del análisis matemático condujo a la introducción de métodos de cálculo numérico que poseen total generalidad a cambio de limitarse a suministrar no la solución exacta sino una mera aproximación. El escollo para el uso de los métodos numéricos para ecuaciones diferenciales, que se remontan a Euler (1707-1783),<sup>18</sup> es que, cuando para realizar las operaciones aritméticas necesarias (suma, resta, multiplicación o división) no se dispone de otras herramientas más que el papel o el lápiz o calculadoras mecánicas, aun casos sencillos pueden requerir días o semanas de esfuerzos a uno o varios calculistas. Esta es la situación que condujo a la construcción de los primeros ordenadores.<sup>19</sup>

De entre los métodos de cálculo numérico que se emplearon en los años cincuenta del siglo XX para resolver problemas de ecuaciones diferenciales, ordinarias o en derivadas parciales, en el ordenador, el de diferencias finitas es el más importante.<sup>20</sup> En la

---

<sup>16</sup> Las variables independientes son la abscisa y la ordenada en un sistema cartesiano en el plano de la placa.

<sup>17</sup> Las variables independientes son la latitud y longitud geográficas y el tiempo. En el caso de la placa, donde ambas variables independientes son espaciales, hablamos de un problema estacionario y en el de la presión, donde también aparece el tiempo, nos hallamos ante un problema dinámico o de evolución.

<sup>18</sup> Una exposición didáctica sobre las contribuciones de Euler a los métodos numéricos para ecuaciones diferenciales ordinarias puede verse en mi artículo "El método de Euler de integración numérica", que se puede obtener de mi página web <http://hermite.mac.cie.uva.es/sanzserna> o solicitándomelo.

<sup>19</sup> Sobre estos extremos puede verse mi discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias, que se puede obtener de mi página web <http://hermite.mac.cie.uva.es/sanzserna> o solicitándomelo.

<sup>20</sup> Consiste esencialmente en sustituir las derivadas por cocientes incrementales.

década de los sesenta iba a surgir un nuevo método, que andando el tiempo se revelaría muy útil en la construcción de modelos en medicina: el método de elementos finitos, que pasamos a describir en un ejemplo.

Imaginemos una viga horizontal de madera apoyada en sus extremos en sendos pilares; bajo su propio peso y el de las cargas que soporta, la viga va a deformarse y deseamos hallar la forma que adoptará tras hacerlo, por ejemplo para estudiar si resistirá las cargas sin fracturarse. Nuestra incógnita, la forma de la viga tras curvarse, es en realidad una función: para cada uno de los infinitos puntos de la viga hemos de determinar la magnitud de la correspondiente caída desde la posición horizontal. En el método de elementos finitos se sustituye este problema por otro más sencillo donde en vez de hallar una función nos basta con hallar un conjunto finito de números. Para ello se divide la viga en numerosas porciones (cada una de las cuales es llamada un “elemento”) y en cada porción se supone que la forma de la viga es la de un segmento de recta. El conjunto de estos segmentos da una línea poligonal que aproxima la verdadera curva buscada y el problema original de encontrar una curva queda reducido al de hallar las posiciones de los vértices de la poligonal. Correspondientemente, la ecuación diferencial que determina la curva se transforma en un sistema de ecuaciones algebraicas para las ordenadas, que puede ser fácilmente resuelto.<sup>21</sup>

Tras su introducción en los años sesenta, el método de elementos finitos pronto pasó a ser un pilar fundamental de la ingeniería y hoy es la principal herramienta con que cuentan los técnicos no sólo para calcular estructuras de puentes, edificios y otras obras de Ingeniería Civil, sino también para diseñar piezas mecánicas, carrocerías de automóvil, alas y fuselajes de avión, etc.

---

<sup>21</sup> Por sencillez he considerado un problema unidimensional como la viga. En dos dimensiones (placa o membrana) los elementos en vez de segmentos serán pequeños cuadrados o triángulos cuya yuxtaposición cubra toda la superficie (placa o membrana). Por otro lado hay ejemplos más perfeccionados y no es necesario suponer que en cada elemento de viga ésta adopta una forma rectilínea (que tiene la desventaja de que el resultado del cálculo es una viga que, al estar constituida por segmentos presenta ángulos donde cada segmento se encuentra con el precedente).

Las primeras ecuaciones en ser tratadas por el método de elementos finitos fueron las de la elasticidad que rigen las deformaciones de sólidos, placas, membranas, etc. El tratamiento matemático de estos problemas se ve facilitado porque frecuentemente los fenómenos elásticos transcurren en un régimen lineal: las deformaciones pueden suponerse proporcionales a las tensiones que las generan.<sup>22</sup> Tras su éxito con los problemas estacionarios de elasticidad, el método de elementos finitos se ha ido extendiendo a otros muchos campos como problemas dinámicos de vibraciones y oscilaciones y problemas de transporte de calor y de propagación de la radiación electromagnética. De particular interés es la extensión a los problemas de fluidos, cuya formulación matemática es conocida desde hace siglos (se remonta a Euler en el XVIII<sup>23</sup>), pero cuyo desarrollo ha estado en todo momento embarazado por el hecho de que en ellos no es dable suponer linealidad y no es posible resolver por métodos analíticos las ecuaciones formuladas. El método de los elementos finitos y otros métodos numéricos más modernos están permitiendo descifrar el arcano de las ecuaciones del movimiento fluido y esto ha llevado aparejada una constelación de innovaciones acontecidas en las últimas décadas. Cuando el fluido es el aire, nos encontramos, de un lado, con los enormes avances recientes en meteorología hechos posibles por la predicción matemática del tiempo, y, de otro, con el diseño de aviones, donde el ordenador ha suplido con ventaja a los antiguos túneles de viento en el análisis tanto de la sustentación proporcionada por las alas como de la resistencia del aire. Tampoco podemos olvidar la predicción matemática de los cambios climáticos<sup>24</sup>, el estudio de la aerodinámica de los automóviles, de los fenómenos de combustión, incluyendo los que se producen en el interior de los cilindros de los motores de

---

<sup>22</sup> Esta es la situación en la bien conocida ley de Hooke (1653-1703): la elongación de un resorte se duplica al duplicar la fuerza que se le aplica.

<sup>23</sup> Es oportuno recordar en este punto las investigaciones del médico francés J. L. M. Poiseuille (1797-1869), quien al estudiar la circulación de la sangre en los capilares encontró el hoy llamado flujo de Poiseuille (en el que se enmarca también el flujo del aire en los alvéolos pulmonares). De estas investigaciones surge el concepto de viscosidad y hoy la unidad de esta magnitud se denomina Poise.

<sup>24</sup> Nunca debe confundirse meteorología con climatología, tiempo (atmosférico) con clima.

explosión, etc. Cuando el fluido es el agua se han derivado avances para la oceanografía, el diseño de barcos y turbinas, etc.

Apenas resulta necesario explicar que todos estos desarrollos en elasticidad, transmisión del calor y del sonido, electromagnetismo y fluidos tienen una relevancia directa en medicina. En los últimos años abundan los estudios en que se usa el método de los elementos finitos para investigar, desde el punto de vista mecánico, desde los sistemas óseo o muscular a órganos individuales, tejidos, células y estructuras subcelulares, sin olvidar las prótesis en todo tipo de especialidades quirúrgicas y en estomatología. Las técnicas matemáticas relativas a fluidos están siendo utilizadas en el modelado del corazón y sistema circulatorio y las que corresponden a transmisión de calor, transmisión de radiación electromagnética o vibraciones mecánicas a diversas técnicas clínicas como la radioterapia, litotricia y otras.

No puedo cerrar este apartado sin mencionar un subproducto del método de los elementos finitos: el uso de los elementos para describir y visualizar formas geométricas. Anteriormente señale cómo en el método se reemplazaba la descripción infinitodimensional de las curvas y superficies por la descripción, más sencilla de sistemas con un número finito de grados de libertad, donde se puede ajustar a voluntad la forma de una superficie controlando una cantidad reducida de parámetros, por ejemplo los vértices de una poligonal. Esta forma de representación matemática, unida a la mejora de las prestaciones gráficas de los ordenadores, permite hoy cómodamente definir y visualizar todo tipo de formas y cuerpos geométricos en situaciones donde antes había que fiarse de la imaginación o de modelos de escayola o madera. Tales técnicas de diseño gráfico por ordenador es claro no carecen de implicaciones para la medicina y para la cirugía, tanto en la enseñanza como en la clínica.

## Imágenes

A estas alturas del discurso a nadie debería sorprender que hay matemáticas detrás de todas y cada una de las imágenes digitales que van llenando nuestra vida, sea en la fotografía digital, en la televisión digital, en los discos versátiles digitales (DVDs), etc. Estas técnicas no existirían sin avances puramente físicos (*chips*, cristales líquidos, nuevos materiales, miniaturización, ...), pero tampoco sin la multitud de algoritmos matemáticos imprescindibles para codificar las señales, almacenarlas, transmitir las, comprimirlas, manipularlas, etc.

Pero no es a estas ideas a las que deseo referirme en este apartado, sino al conjunto de técnicas, algunas muy recientes, que permiten de manera no invasiva obtener imágenes del interior del cuerpo humano. Es claro que, además del interés que poseen en la enseñanza de la medicina, estas técnicas han supuesto un avance sencillamente espectacular en la capacidad de diagnóstico clínico.<sup>25</sup>

Una vez más, en cada una de tales técnicas se conjugan los descubrimientos e invenciones de la física que permiten obtener las imágenes (y que, por lo demás, son variados: ultrasonidos, rayos X, resonancia magnética nuclear, emisión de positrones, ...) con algoritmos matemáticos.

Para fijar ideas, consideraré tan sólo el caso de la tomografía computerizada. Es bien sabido que esta técnica se originó en los últimos años sesenta y primeros setenta y valió a sus creadores, el británico Sir Godfrey Newbold Hounsfield y el estadounidense Allan McLeod Cormack el Premio Nobel de Medicina de 1979. El segundo trabajaba en la Universidad Tufts y el primero lo hacía para un laboratorio de investigación de una empresa privada: el de la marca discográfica EMI (al parecer creado mediante los abundantes recursos de los que esta casa

---

<sup>25</sup> Una exposición muy detallada de los aspectos médicos del uso de estas técnicas puede verse en Por la Senda de Roentgen en los Albores del Siglo XXI, Discurso de Ingreso en esta Academia del la Dra. Esteban, Valladolid, Noviembre 2002.

disponía a raíz de haber publicado parte de la obra de los Beatles). El paciente recibe sucesivamente haces paralelos de rayos X en diversas direcciones (180 direcciones distintas en el primer prototipo). Para cada dirección y cada rayo del haz se registra la atenuación sufrida por la radiación, que depende del tipo de tejido o estructura encontrados ---hasta aquí el problema físico--- y, a continuación, hay que reconstruir el “interior del paciente” partiendo de este conjunto de proyecciones, una tarea matemática que, en el prototipo, requería dos horas y media de cálculo a un gran ordenador. Como tantas otras veces, las matemáticas necesarias para inferir la estructura interior de un objeto a partir de proyecciones se habían desarrollado con mucha anterioridad y en contexto muy diferente. Esencialmente se basan en la llamada transformada de Radon, introducida por el austriaco Johann Radon (1887-1956) en sus estudios sobre la llamada geometría integral, un campo que, por cierto, tiene a uno de sus fundadores en el gerundense Lluís Santaló (1911-2001), quien desarrolló su trabajo en el exilio argentino.

## **Dinámica Molecular**

La formulación por Newton de su mecánica, con su pasmosa capacidad de explicación y predicción de todo tipo de fenómenos, conmocionó los espíritus de la época y contribuyó decisivamente a la fe ilustrada en la inteligibilidad por la mente humana de una naturaleza gobernada por leyes físicas, cerrando el paso a visiones del cosmos basadas en intervenciones supernaturales o mágicas. Dentro de tal ambiente intelectual, el marqués de Laplace (1749-1827) escribió unas palabras famosas: “ ... una inteligencia que pudiese abarcar todas las fuerzas que animan a la naturaleza y las respectivas situaciones de los entes que la componen ---una inteligencia suficientemente vasta para someter estos datos a análisis--- abarcaría en la misma fórmula los movimientos de los mayores cuerpos y los de los átomos más ligeros; para ella nada sería incierto y el futuro, como el presente, estarían ante su vista...” (*Essai sur les probabilités*, 1795).

La dinámica molecular es, tal vez, un intento de llevar a la práctica, siquiera sea de manera muy parcial, el sueño de Laplace. Se trata de determinar qué hará en el futuro una molécula mediante la resolución de las correspondientes ecuaciones del movimiento, conocidas la posición y velocidad en un instante de tiempo inicial de los átomos que la constituyen. En las aplicaciones que ahora mismo nos interesan, la molécula será una proteína con millares y millares de átomos y deseamos saber cómo la misma se va a plegar en el espacio, impelida por las leyes de la física, con vistas a determinar exactamente cómo evolucionará en el futuro su forma para así poder desempeñar su función biológica. Si la proteína es parte de un fármaco, su acción va a depender precisamente de las configuraciones espaciales que pueda adoptar para interactuar con proteínas que tomen parte en el metabolismo del paciente o pertenecientes a algún patógeno. Por tanto la dinámica molecular, que posee múltiples aplicaciones en física, química y ciencia de los materiales, está muy vinculada al diseño racional de fármacos. Aunque éste partió en principio de técnicas de cristalografía de rayos X y espectroscopia de resonancia magnética nuclear para hallar la configuración tridimensional de las moléculas,<sup>26</sup> las simulaciones de dinámica molecular están tomando importancia creciente.<sup>27</sup>

La dinámica molecular supone un gran reto por muchas razones. Ante todo debido a la complejidad de establecer el modelo. Aunque sería deseable emplear ecuaciones cuánticas para estudiar los átomos, por el momento hay que limitarse casi exclusivamente a la mecánica newtoniana y modelar los átomos por partículas clásicas. El número de partículas/átomos cuya evolución hay que seguir es a veces astronómico y, lo que es peor, cada átomo interactúa con todos los restantes por las fuerzas electrostáticas y de van der Waals (1837-1923), de modo que el número de las fuerzas a considerar es el cuadrado del número de los átomos. Para hacernos idea del tipo de cifras que las que

---

<sup>26</sup> La dorzolamida, un agente antiglaucoma comercializado en 1995, ha sido el primer fármaco usado en terapia humana diseñado de modo inequívocamente “racional”. Otros ejemplos son Imatinib, usado en oncología, el antiviral Zanamivir, etc.

<sup>27</sup> A título de ilustración remitimos a <http://discoverysedge.mayo.edu/de07-1-trans-pang/> que describe ejemplos relativos a diseño de fármacos contra la malaria, SARS, etc.

estamos aludiendo mencionaré que se han llevado a cabo simulaciones, en un periodo de 50 nanosegundos, de virus completos que constan de un millón de átomos; si una de tales simulaciones se hubiese llevado a cabo en un ordenador doméstico hubiera requerido 35 años de cálculo ininterrumpido. Mas las dificultades no vienen solo del tamaño del problema. El fenómeno que se estudia abarca escalas de tiempo sumamente disparejas ---una situación análoga a la del crecimiento de un adolescente, que acontece en un lapso de algunos años y está determinado por digestiones cada una de las cuales dura horas o minutos. En la dinámica molecular, los plegamientos que deseamos observar pueden tardar milisegundos o incluso segundos y a ellos contribuyen vibraciones de átomos que tienen periodos del orden de los femtosegundos. Una tercera fuente de escollos son las interacciones de la proteína con el medio, generalmente acuoso, con el que intercambia constantemente energía a través de colisiones para mantenerse en equilibrio térmico. Estas interacciones dan lugar a términos estocásticos en las ecuaciones.

Es claro que no es éste el lugar de profundizar en estas cuestiones. Solamente me gustaría añadir que los aspectos de evolución temporal de los átomos están íntimamente relacionados con la llamada Integración Geométrica, campo que mis colaboradores y yo mismo hemos contribuido a crear.<sup>28</sup>

## **Conclusión**

Los ejemplos esbozados hasta aquí deben ser suficientes para justificar la afirmación presentada al principio del discurso: la contribución de las matemáticas al buen éxito de la medicina no es desdeñable en la actualidad y no hará sino incrementarse en el futuro próximo.

No deseo entrar en el terreno ---a veces resbaladizo, siempre dentro del ámbito de lo subjetivo--- del análisis de las

---

<sup>28</sup> Puede verse el discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias antes citado.

repercusiones que la realidad bosquejada en este discurso puedan poseer para la enseñanza de las matemáticas, para la investigación en ellas, para las colaboraciones interdisciplinares, para la identificación de cuáles deban ser los campos de investigación favorecidos por los poderes públicos, etc.<sup>29</sup> Sin embargo me importa concluir con algunas reflexiones tendentes a que no se pueda malinterpretar mi posición respecto de las relaciones entre medicina y matemáticas.

Hemos visto cómo son múltiples y muy diversos los resultados matemáticos que, incorporados a plataformas tecnológicas variadas y en conjunción casi siempre con aportaciones de otras ciencias, suministran herramientas potentes a la práctica diaria del médico en ejercicio. El profesional de la medicina que no se valiese de todas y cada una de las técnicas útiles a las que pueda tener acceso no estaría prestando el mejor servicio ni a sus pacientes ni a la sociedad. Sin embargo, los avances científicos y técnicos que son necesarios para mejorar la medicina distan de ser por sí solos suficientes para tal fin. En el ejercicio profesional del médico siempre existirán numerosos factores extracientíficos de importancia capital; el restablecimiento total o parcial de la salud quebrantada, la acción paliativa sobre los efectos físicos y psíquicos de la enfermedad, la instauración de hábitos sanos en la población dependerán siempre de modo crítico de factores como las capacidades que posea el médico para conocer al paciente y sus circunstancias, establecer ascendiente sobre él, formar juicios de valor de manera ponderada en situaciones complejas y con frecuencia bajo la presión de la urgencia o en ausencia de información, etc. Y además de estos elementos que pudiéramos denominar psicológicos, relativos a la personalidad de cada médico individual, existen otros de carácter social, como el mayor o menor prestigio de que la clase médica goce en cada sociedad en cada momento histórico o la mejor o

---

<sup>29</sup> Por ejemplo: hemos visto que no es posible tener imágenes de escáner sin usar la transformada de Radon. ¿Era considerada a principios del siglo XX esta transformada algo “práctico”? ¿Qué hubieran recomendado a Radon como tema de investigación los que se dicen preocupados porque las universidades trabajen en temas “útiles”?

peor organización del acceso de la población a los recursos existentes.

Hechas estas puntualizaciones veo llegado el momento de concluir esta intervención, no sin antes mostrar de nuevo mi gratitud a la Academia, a su Presidente y al Prof. Velasco, mi padrino en este acto. Es un placer para mí poder agradecer aquí al profesor Robert D. Skeel (Purdue University), mi colega matemático y coautor, su valioso asesoramiento, y al Profesor Fernando Giráldez su revisión del discurso.

Al incorporarme a su seno, la Academia me otorga un inmerecido favor al que difícilmente podré corresponder.

He dicho.