

SUMARIO

Entrevista

Fernando Rodríguez de Fonseca
IP del CIBERobn

Grupo de investigación

Grupo de investigación
Neuropsicofarmacología de la
Adicción

GRUPO DE INVESTIGACIÓN NEUROPSICOFARMACOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

PERFIL

Fernando Rodríguez de Fonseca es médico y premio extraordinario de doctorado en Bioquímica por la Universidad Complutense de Madrid. Su formación postdoctoral incluyó estancias en la Universidad del Sur de Illinois, The Scripps Research Institute en San Diego y la Universidad de California en Irvine. Director del grupo de Neuropsicofarmacología del Instituto IBIMA-Hospital Carlos Haya de Málaga, es profesor titular de Psicobiología de la Universidad Complutense de Madrid y miembro del Comité Científico del Observatorio Europeo de las Drogodependencias (EMCDDA). Como empresario, es co-fundador de VIVIA Biotech, empresa dedicada a la búsqueda de nuevas indicaciones de fármacos existentes. Es premio Esteve de Farmacología por su descubrimiento de la oleiletanolamida.

Su actividad investigadora ha estado centrada en la neurobiología y neuropsicofarmacología de las aciletanolamidas, lípidos transmisores que constituyen una nueva familia de señales homeostáticas capaces de controlar funciones tan diversas como el aprendizaje asociativo, el apetito, el gasto energético, la inflamación, el dolor o el sistema motor. Estos estudios se han aplicado a dos modelos de patologías crónicas: la adicción a drogas y la obesidad.

Ha publicado 154 artículos en revistas internacionales catalogadas como Nature, Science, Nature Neuroscience, PNAS o Journal of Neuroscience. Ha dirigido 60 proyectos científicos, incluyendo la coordinación del proyecto Red de Trastornos Adictivos desde 2003 o el proyecto europeo de la FP7 Reobesity. Y es co-inventor de 11 patentes, cinco de las cuales han sido transferidas a la industria.

ENTREVISTA

Fernando Rodríguez de Fonseca

IP del CIBERobn



¿Cuál es la actividad científica del grupo del CIBERobn que usted dirige y las líneas de trabajo que vertebran su acción?, ¿cuál es su principal objetivo?

Nuestro grupo de investigación se centra en la neuropsicofarmacología del comportamiento motivado, prestando especial atención al apetito, en especial en condiciones de obesidad. Otra de las líneas de referencia del grupo es el estudio del abuso de drogas psicoactivas, principalmente alcohol y cocaína. Dentro del apartado apetito/obesidad, y como grupo de farmacología, estamos interesados en el desarrollo de fármacos capaces de modular el comportamiento apetitivo, es decir, reducir la ingesta calórica favoreciendo un cambio en el balance energético. Como elemento de estudio común a las dos líneas de investigación el grupo ha centrado sus diez últimos años de trabajo en las

“Todo investigador debería tener un empresario dentro”

aciletanolamidas, lípidos transmisores que incluyen a los endocannabinoides, y que juegan un papel importante en los procesos homeostáticos, incluyendo el comportamiento apetitivo y el control del gasto energético. Las líneas principales de estudio han sido las siguientes:

- Caracterización de la presencia y función del sistema de señalización de las aciletanolamidas/sistema endocannabinoide en los tejidos relevantes para el apetito y el metabolismo, incluyendo intestino, páncreas endocrino, músculo, hígado, tejido adiposo, hipotálamo y sistema de recompensa. Se ha caracterizado la presencia de las enzimas de síntesis de aciletanolamidas, sus receptores (cannabinoides, PPARα, VR1, GPR55) y enzimas de degradación.
- Caracterización de las acciones fisiológicas de las aciletanolamidas en contextos fisiológicos normales o patológicos (modelos de obesidad genética, obesidad inducida por dieta, diabetes, etc.).
- Modelización, caracterización y desarrollo preclínico de fármacos capaces de interferir con las acciones de las aciletanolamidas en tejidos metabólicamente relevantes.

“Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad que han sido desarrollados y retirados o que finalmente no fueron autorizados lo fueron por diseño simplista”

- Desarrollo de terapias combinadas basadas en las acciones de las aciletanolamidas sobre la ingesta y el metabolismo.

Como especialista en bioquímica, neuropsicofarmacología y psicobiología, ¿qué importantes pasos se han dado últimamente en estos planos de la medicina?, ¿cómo se establecen las sinergias entre las diferentes ramas?

Es cierto que la naturaleza ha optimizado los procesos para dar respuestas simples a los retos adaptativos de los organismos, como es el caso de la gestión de los recursos energéticos. Simples, sí, pero no tan simples como nos recordaba Einstein. La investigación traslacional nunca podrá dar resultados útiles para la sociedad mediante aproximaciones unidisciplinarias, simplistas. Intentar reducir un trastorno como la obesidad a un simple déficit genético, una alteración ambiental o un problema socioeducativo es apostar por errar el tiro. Y la mejor demostración es la falta de medicamentos para el tratamiento de la obesidad: todos los que se han desarrollado y han sido retirados o no fueron autorizados lo fueron por diseño simplista. Por ejemplo, el antagonista cannabinoide Rimonabant tuvo que ser retirado por no pensarse, durante su desarrollo, que el control afectivo y emocional está íntimamente ligado al control apetitivo y del balance energético.

co . Ningún medicamento simple va a ser capaz de cambiar el complejo entramado de adaptaciones que conducen a la obesidad. Por eso es fundamental el volver a una Biología de Sistemas en donde la Genética, la Anatomía, la Biología, la Fisiología, la Bioquímica y la Farmacología se den la mano con las Ciencias Sociales y del Comportamiento. Hoy día es impensable publicar un artículo sobre una nueva aproximación terapéutica sin incluir en él técnicas de medicina química, desarrollo farmacéutico, acciones en modelos celulares *in vitro* y en modelos animales *in vivo*. Y siempre utilizando las herramientas de estas disciplinas para esclarecer la mecánica tanto a nivel celular como del organismo entero. Pensado así, por ejemplo, hemos encontrado la increíble convergencia entre la neurobiología de la adicción y la del apetito en la obesidad. Y este descubrimiento facilitará el desarrollo de estrategias más coherentes para el control de los procesos apetitivos.

Un reciente trabajo acometido por su equipo reveló los elevados beneficios para la salud de las isoflavonas de la soja. Poder antioxidante, efectos anticancerígenos, protectoras del sistema óseo y coronario... ¿Dónde está la clave?

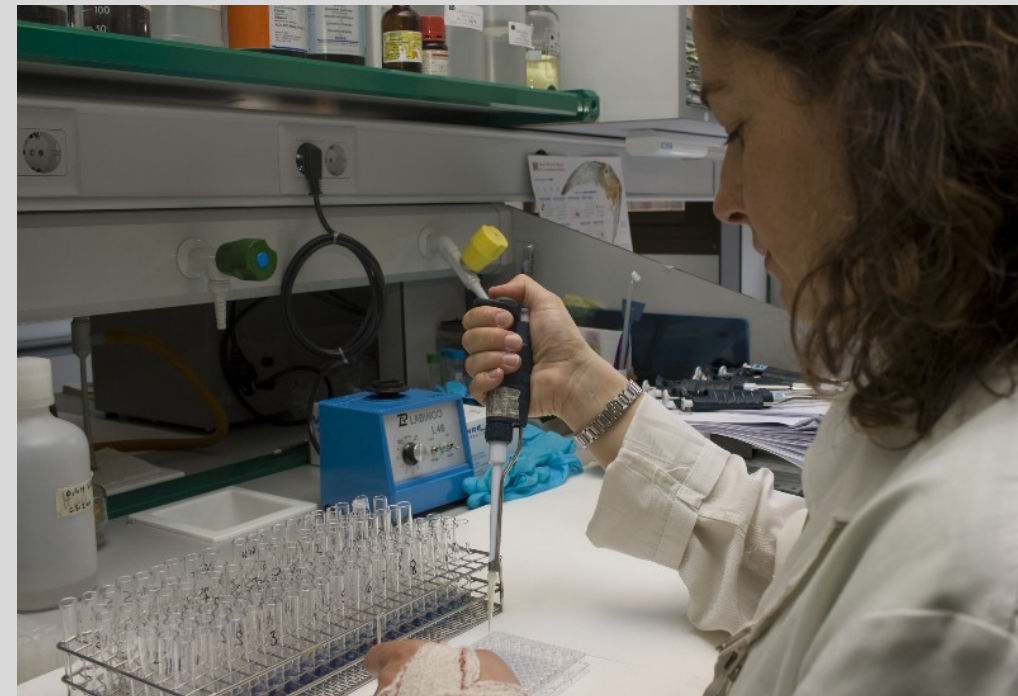
Los productos naturales han sido la clave de los desarrollos de fármacos más importantes. No podemos olvidar la coevolución de plantas y animales que ha llevado a la aparición de productos naturales que benefician la coexistencia entre especies. Por tanto investigar en productos naturales es una garantía de éxito. Pero es importante recalcar que no existe

el bálsamo de *Fierabrás*...¡Ya quisiéramos! Es verdad que las isoflavonas de la soja son moléculas extraordinariamente interesantes cuyo papel beneficioso en la nutrición está siendo ratificado ya no mediante el uso de los extractos de la planta, sino de los productos puros dados como fármacos. Cuando un fármaco tiene un efecto beneficioso suele acarrear adaptaciones en paralelo, que en el caso de las isoflavonas son, en su mayoría, beneficiosas. En un estudio reciente que tenemos en prensa hemos visto que no sólo tienen acciones beneficiosas en el metabolismo, sino que son capaces de reducir drásticamente la neuroinflamación asociada a la obesidad, reducir la gliosis que aparece en el hipocampo y mejorar la neurogénesis. Las perspectivas con este grupo de sustancias son muy prometedoras, pero no hay que dejar de considerar que no es lo mismo tomarlas como suplemento nutricional que como tratamiento farmacológico, usando productos puros a dosis concretas. La clave de sus acciones está en su estructura química y su capacidad de tener múltiples grupos funcionales que las

“Por mucho que uno publique en revistas científicas de reconocido prestigio como SCIENCE o NATURE, si el hallazgo no tiene repercusión sobre la vida de las personas, pierde valor”

capacitan para actuar como fitoestrógenos, antioxidantes, etc. De nuevo sobre la mesa la necesidad de corregir las desviaciones tocando varios resortes adaptativos, no sólo uno.

Otro de los trabajos que ha llevado a término recientemente su grupo consistió en descubrir el papel clave de la llamada oleiletanolamida (componente natural derivado de los ácidos oleicos) en los mecanismos cerebrales que regulan la ingesta y gasto calórico. ¿Debemos bus-



car en las sustancias naturales la solución a buena parte de nuestros problemas de salud?

La oleiletanolamida fue un lípido transmisor descubierto inicialmente en el cacao y que posteriormente se encontró en los tejidos de los vertebrados y circulante en el plasma. Nuestro grupo, en asociación con el grupo del Dr. Piomelli de la Universidad de California en Irvine, caracterizó su acción anorexígena y su mecanismo de actuación como activador del receptor PPARα. Su actuación tanto a través del estímulo de los terminales sensoriales periféricos como de la liberación de vasopresina a nivel central la han posicionado como una diana interesante para el desarrollo farmacéutico, y nuestro grupo ha contribuido con el desarrollo de hasta 6 patentes de estructuras químicas basadas en ella. Sin embargo, queda totalmente pendiente el desarrollo de su papel nutracéutico, que será uno de los objetivos próximos del grupo de investigación. Este compuesto es un buen ejemplo de la dife-

rencia existente entre un fármaco terapéutico y un elemento de la dieta con acciones beneficiosas. Es obvio que en los alimentos naturales hay elementos beneficiosos para la mejora de las funciones metabólicas, y esto es muy relevante para la especie humana al no pertenecer a ningún nicho ecológico preciso y tener un repertorio dietético tan variable como el de los espacios naturales que ocupa. Sin embargo, estos principios naturales tienen sus limitaciones como fármacos, ya que no han sido diseñados por la naturaleza para tener las mejores condiciones de farmacocinética y farmacodinámica. Por tanto su presencia en la dieta es beneficiosa en condiciones normales y podrían contribuir a mejorar el perfil metabólico en ciertas patologías, pero no son curativas. Su uso si puede enseñarnos nuevas dianas y mecanismos de regulación del comportamiento y del metabolismo, a partir de los cuales poder plantearnos nuevos fármacos.



El cerebro humano es uno de los órganos que más y mejor explican el origen y desarrollo de muchos de nuestros males. En él se asientan buena parte de los mecanismos que regulan nuestro apetito y saciedad. ¿Qué se ha sabido a este respecto y qué caminos quedan por abrir?, ¿llegará la ciencia a saberlo todo de nuestra central de datos como remedio a la obesidad?

Bien, en este ámbito, y siendo por vocación neuropsicofarmacólogo, voy a darle la vuelta al argumento y ser provocador. Recordando viejos aforismos médicos, mente sana en cuerpo sano, uno puede llegar a la conclusión de que los científicos nos hemos equivocado de medio a medio al adherirnos a esa corriente humanística que ubica en el cerebro todos nuestros bienes y nuestros males. Es más: sólo dándole medicamentos al cerebro podremos curar la obesidad. Craso error. Pensando sobre la definición del cerebro que Antonio Damasio nos daba en El Error de Descartes, “la audiencia cautiva del cuerpo”, uno llega rápidamente a la conclusión de que el cerebro es el fruto de la demanda evolutiva del cuerpo. Jamás un Cerebro demandó un cuerpo donde ubicarse. Más

bien fue al revés: la evolución nos dotó de un cerebro para coordinar las complejas necesidades de nuestro cuerpo. Y claro: el hijo salió rebelde, mató al padre y nos olvidamos de que es el cuerpo quien necesita, informa y demanda al cerebro (suena a broma que Oedipus y Adipo sean fonéticamente tan parecidos). Nuestro grupo de investigación trabaja siempre bajo la hipótesis de que el cerebro y el cuerpo trabajan al menos bidireccionalmente de tú a tú, sin una jerarquía absoluta. Los mejores ejemplos los tenemos en la biología de las adipoquinas, como la Leptina, capaz de organizar el comportamiento apetitivo desde el tejido adiposo. O la Interlequina-6, capaz desde el músculo de coordinar los metabolismos graso e hidrocarbonado, a la vez que modifica el sistema inmunológico y quien sabe si el comportamiento. Por eso nos planteamos proyectos como el intentar entender como un proceso patológico como la obesidad inflama al cerebro y conduce a depresión, modificando hábitos nutricionales y agravando el proceso.

¿Cómo valora el proyecto europeo Bioclaims, liderado por uno de los miembros CIBERobn, el Dr. Palou? ¿Cómo se armoniza la demanda del consumidor actual, preocupado por su salud, con las necesidades de la industria (farmacéutica y alimentaria) y las de la ciencia?

Bioclaims es un ambicioso proyecto destinado a identificar biomarcadores de las acciones saludables de los alimentos. Algo esencial en los tiempos que corren, dada la epidemia de enfermedades asociadas a alteraciones en la nutrición (obesidad, diabetes tipo 2, dislipemias). No hay un campo sometido a mayor cantidad de información contradictoria que el de la

bondad o no de ciertos nutrientes o dietas. Liderar un proyecto europeo como éste es una tarea difícil y de mucho mérito y estoy seguro que el buen hacer del Dr. Palou permitirá que llegue a buen puerto. Si me pregunta por la armonización entre la demanda de salud del consumidor y la de la industria, hemos llegado al momento en el que toda la industria ha de aceptar el someterse como primer objetivo a la salud del consumidor. Pongamos el caso de los disruptores endocrinos como el bisfenol-a: el que se esté tardando tanto en imponer una legislación mundial para su restricción o prohibición es el mejor ejemplo de la necesidad de identificar biomarcadores indiscutibles de las acciones nocivas de

estos (y otros) compuestos para que no pueda haber margen de discusión con las empresas. El beneficio empresarial a cualquier precio no es sostenible ni admisible cuando se trata de la salud de las personas. Puede que el “progreso” se frene en su carrera por el “respeto” a la persona: pero los efectos beneficiosos a largo plazo serán indiscutibles.

¿Qué destacaría de su faceta como empresario al frente de la compañía Vivia Biotech? ¿La visión directa de ciencia y empresa le otorga alguna ventaja competitiva? ¿Hacia dónde apunta este binomio en un futuro a medio plazo?

La aventura de VIVIA Biotech, lanzada

por los Hermanos Joan y Andrés Ballesteros, ha sido una magnífica oportunidad para contrastar desde dentro la visión empresarial de un producto útil con la científica del investigador interesado sólo en el conocimiento generado. Mi aprendizaje con ellos ha sido una experiencia formativa única. Creo que todo investigador debería tener un empresario dentro, es decir, tener el entrenamiento para ser capaz de trasladar a la sociedad la importancia práctica de sus hallazgos. Si no, todo lo que generamos sería un delirio autorreferencial del conocimiento que “yo” he desvelado y que sin embargo a nadie importa. La proliferación de índices de referencia del impacto de una publicación científica es, en

buena medida, un ejemplo de esto. Por mucho que uno publique en SCIENCE o en NATURE, si el hallazgo no tiene repercusión sobre la vida de las personas, pierde valor. Por supuesto un científico no puede trasladar todo lo que hace a un producto o un modelo, pero nunca debe dejar de pensar en ello cuando se enfrenta a un hallazgo. Este binomio, empresa-científico, debe continuar desarrollándose al máximo. Las universidades españolas deben de entender que un profesorado capaz de crear empresa y riqueza es un activo insuperable en lo que atañe a su capacidad formativa de nuevos ciudadanos. Fomentar la cultura del mérito emprendedor pasa obligatoriamente por premiar este binomio, alejándonos del estereotipo del sabio aislado de la sociedad.

“La medicina tecnificada ha alejado tanto a los médicos de los pacientes que es mejor no dedicarse a la asistencia si uno no va a poder cumplir con esa función esencial de cercanía humana”

Usted reconocía en una entrevista que su gran inquietud profesional era “el estudio del hombre”. ¿Cómo resumiría su aportación a nuestro conocimiento? ¿cuáles han sido sus grandes sorpresas?, ¿qué parcela del HOMBRE centra en la actualidad su tiempo de trabajo?

Sería de un ejercicio de soberbia intelectual el pensar que el trabajo de nuestro equipo de investigación ha mejorado notablemente el conocimiento de nuestra condición humana. Este objetivo se logra por el esfuerzo coordinado de la comunidad científica, y ésta es nuestra visión y misión: contribuir con nuestros pe-

queños hallazgos a completar el puzzle maravilloso que constituye una persona. Como profesional médico e investigador he participado en hallazgos importantes, como la demostración de la convergencia de mecanismos neurobiológicos en la adicción a drogas, especialmente durante la abstinencia.

También en la identificación de nuevos mediadores de saciedad como la oleiletanolamida o el GLP-1. O en la comprensión de la psicopatología asociada al cannabis.

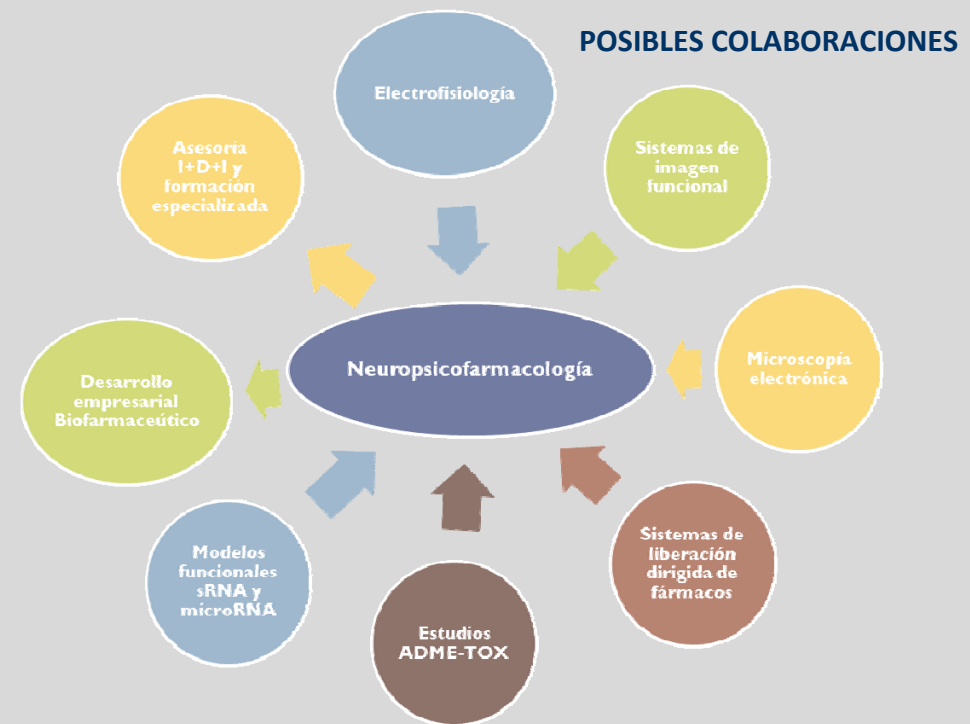
Quizá la contribución más importante haya sido el trabajo realizado en el entendimiento de las relaciones bidireccionales entre el cuerpo y la mente humana, en especial el estudio de cómo las señales generadas en la periferia de nuestro cerebro pueden modificar nuestros comportamientos, permitiéndonos adaptarnos al entorno desde nuestra genética. O conduciendo a una desadaptación crónica que da lugar a la enfermedad. Quizá ese sea el campo en el que ahora me estoy centrando con más interés: en los mecanismos de defensa del organismo contra los retos adaptativos y el modo en el que estos mecanismos conducen a la restauración de la normalidad o, tras su fracaso, a un nuevo estado llamado enfermedad. El concepto de alostasis, la consecución de la estabilidad a

través del cambio permanente, es algo que subyace a la mayoría de estudios que realizamos. Intento transmitir estos conceptos en mis clases de Neuropsicofarmacología en la Universidad Complutense.

Hablaba también de su dedicación, durante 8 años y como médico generalista, a pacientes terminales. ¿Qué requisitos ha de cumplir un facultativo dedicado a la medicina paliativa que no se le exijan a otros médicos?

Mi experiencia como médico asistencial ha sido un pilar de mi concepción humanística de la medicina técnica. En mi libro de propedéutica, *Kampmeier*, un clásico que me recomendaron mis viejos maestros de Patología General, la introducción recomenda-

ba que jamás debemos olvidar que un médico puede curar muchas veces, ayudar muchas otras pero confortar siempre. No creo que un médico dedicado a la medicina paliativa tenga que ser otra cosa que médico. Trabajamos para confortar al paciente, ayudarle en su bienestar, no importa si su problema es o no solucionable. Creo que es un error profundo pensar que los cuidados paliativos son para gente especial. No son sólo habilidades técnicas, se trata de que el paciente sienta la mano amiga y la ayuda del profesional médico en el que ha depositado su confianza. A mi entender, la medicina tecnificada ha alejado tanto a los médicos de los pacientes que es mejor no dedicarse a la asistencia si uno no va a poder cumplir con esa función esencial de cercanía humana.



Uno de los pilares del CIBERobn en cuanto a método de trabajo es la interconexión y cooperación permanente de los distintos grupos traducidos en los 8 grandes programas que vertebran su actividad. ¿Con qué grupos establecen los flujos más directos?, ¿qué balance hace desde la implantación de estos 8 grandes contenedores y cómo ha repercutido en las rutinas de su equipo?

Nosotros somos un grupo asociado al CIBERobn, ya que somos los actuales coordinadores de la Red de Trastornos Adictivos, una RETICS específica sobre adicción. Sin embargo, debido a las estrechas relaciones entre obesidad y adicción y la larga trayectoria colaborativa, nuestro papel en el CIBERobn no es testimonial. Mantenemos colaboraciones activas en los programas

de Adipobiología, Neurocognición, Obesidad Infantil, Biomarcadores y Modelos Biológicos. Con Carlos Diéguez y Felipe F. Casanueva hemos compartido el proyecto Europeo REPROBESITY (www.reprobesity.eu) que nuestro grupo coordinó en el periodo 2008-2012, colaborando en el estudio de nuevas dianas y combinaciones terapéuticas.

Éstas incluyeron terapias combinadas centradas en el receptor Beta-3 adrenérgico, el papel del receptor GPR55, el receptor para GLP-1 o las acciones de la oleiletanolamida.

Con Jesús Argente y Julie Chowen estamos estudiando los modelos de privación maternal y su impacto metabólico en el sistema de aciletanolamidas. Con María Isabel Covas y Rafael de la Torre hemos caracterizado nuevos compuestos diseñados a partir de los antioxidantes presentes en el aceite de oliva, con potencial uso nutraceútico.

Con Francisco Tinahones y Manuel Macías hemos caracterizado nuevos agonistas duales del receptor PPAR α en modelos de obesidad animal. Con Federico Soriguer, grupo también asociado al CIBERobn, y en asociación con VIVIA Biotech, hemos desarrollado una validación funcional de biomarcadores citómicos combinatorios.

Por último, con José Manuel Fernández Real, estamos desarrollando un proyecto sobre músculo, aciletanolamidas y diabetes tipo 2 en el contexto de obesidad.

Como puede observarse, la existencia del CIBERobn ha sido crucial para el capital relacional y colaborativo del grupo de investigación y ha contribuido netamente a su desarrollo. Nuestra intención es consolidar estas colaboraciones e incrementar la relación con otros grupos de investigación de la red consorciada.

¿En qué otros proyectos está trabajando actualmente el equipo del CIBERobn que usted dirige?, ¿cuáles son los principales avances a este respecto?, ¿qué retos se marcan a medio plazo?

El grupo de investigación está en la actualidad desarrollando tres estudios principales en relación con la obesidad.

1. El primero es el análisis del papel del sistema de señalización de las aciletanolamidas, incluyendo las endocannabinoides y las activadoras del receptor PPAR α , en el músculo esquelético. Hemos podido comprobar que estas moléculas controlan el metabolismo de hidratos de carbono a nivel citoplasmático y mitocondrial.
2. El segundo estudio es el de desarrollo de terapias combinadas para el tratamiento de la obesidad. Estas terapias están diseñadas para favorecer la termogénesis y en algún caso la transdiferenciación de adipocito pardo a blanco. Para este fin estamos utilizando dos estrategias: a) el diseño de ligandos de acción dual con el grupo de Química Médica de Pilar Goya, perteneciente al CSIC, y b) ensayando en modelos animales combinaciones de medicamentos que actúan sobre mecanismos de regulación convergentes sobre la termogénesis en el tejido adiposo. Se han desarrollado varias moléculas y combinaciones que han dado lugar a tres patentes que están actualmente en desarrollo.
3. Por último estamos analizando en profundidad los cambios en la expresión cerebral de las proteínas involucradas en la señalización por aciletanolamidas, con el objetivo de entender las adaptaciones producidas por diferentes dietas inductoras de obesidad y compararlas por las inducidas por el ejercicio o la restricción calórica moderada y severa.

A medio plazo el grupo de investigación pretende completar el estudio del papel de las aciletanolamidas en la obesidad y el control del gasto energético, así como conseguir que algunas de las patentes puedan ser desarrolladas y llegar a ser ensayadas en pacientes.

NEUROPSICOFARMACOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

Rodríguez de Fonseca, Fernando
Coordinador del grupo

Alén Fariñas, Francisco. Investigador contratado
Araos Gómez, Pedro. Investigador predoctoral
Arrabal Núñez, Sergio. Investigador predoctoral
Baixeras Llano, Elena. Investigadora senior
Calado Romero, Monserrat. Investigadora
Gavito, Ana. Técnico FP
Lucena Robles, Miguel Ángel. Investigador contratado
Luque Rojas, María Jesús. Investigadora predoctoral
Martín García, Esther. Técnico superior
Pavón Morón, Francisco Javier. Investigador contratado
Rivera González, Patricia. Investigadora contratada
Romero Cuevas, Miguel. Project Manager-Investigador contratado
Serrano Criado, Antonia. Investigadora contratada
Suárez Pérez, Juan. Investigador principal
Vida Botella, Margarita. Técnico superior



*Grupo de investigación Neuropsicofarmacología de la Adicción
Laboratorio de Medicina Regenerativa
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Pabellón de Gobierno Sótano
Avenida Carlos Haya, 82, 29010 Málaga*

Fernando Rodríguez de Fonseca

Tels.: 95 261 40 12/ 639 929 111

Mail: fernando.rodriguez@fundacionimabis.org

CIBERobn

Edificio D 1ª planta | Hospital Clínico Universitario Santiago
de Compostela (CHUS)

Choupana s/n | 15706 Santiago de Compostela

Tel. 981 951 628/ 981 955 076

www.ciberobn.es

The logo for CIBERobn, featuring three blue circles above the word "ciberobn" in a stylized, lowercase blue font.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



Unión Europea
Fondo Europeo de
Desarrollo Regional

"Una manera de hacer Europa"