

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2004 - TOMO CXXI
CUADERNO SEGUNDO
SESIONES CIENTÍFICAS
SESIÓN ACADÉMICA
SESIÓN MONOGRÁFICA
INAUGURACIÓN EXPOSICIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Fotocomposición e impresión: Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 9 DE MARZO DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Presentación de la obra:
COMPENDIO DE CIRUGÍA
COMPENDIUM OF SURGERY

Por el Excmo. Sr. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

Académico de Número y Presidente de Honor

Resumen

Los mismos autores de la obra titulada «Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas de la editorial Mc Graw-Hill Interamericana escrita en tres volúmenes, de la que se han realizado varias reimpresiones y una segunda edición con cambios en la estructura y contenidos, que ha sido aceptada por estudiosos de la cirugía en España y otros países, tenemos la misión de escribir este libro, cuya extensión constituye aproximadamente la tercera parte del Tratado de Quirúrgica citado.

El objeto de esta obra, que comprende toda la Cirugía General y sus especialidades, como corresponde a los programas Universitarios vigentes, es delimitar la extensión de materias a nivel de los postgraduados, en lugar de servir también para postgraduados y especialistas incipientes, con el fin de que los estudiantes no se sientan desbordados al enfrentarse al mismo tiempo con otras disciplinas en cada curso.

El espíritu de este libro tiene mucho del que alimenta a los Profesores que escriben, todos ellos catedráticos de Patología y Clínica Quirúrgica, que

creen en la Cirugía General y la ejercen, naturalmente con preferencias personales hacia los diferentes sectores de la misma, como se hace en casi todos los países.

Abstract

The sane authors of the work titled «Treaty of Pathology and Surgical Clinic» of the Editorial McGraw-Hill Iberoamericana written in three volumes, of those that have been carried out several reprints and a second edition with changes in the structure and contents, that it has been accepted by studios of the surgery in Spain and other countries, have the mission of writing this book whose extension constitutes approximately the third part of the Treaty of Surgery mentioned.

The object of this work that contains the whole General Surgery and their specialities, as it corresponds to the effective university programs, it is to define the extension of matters at the postgraduates' level, instead of being also good for postgraduates and incipient specialist with the purpose of that the students are not overflowed when facing at the same time with other disciplines in each course.

The spirit of this book has much of the one that feeds the persons that write, all of them Professors of Pathology and Surgical Clinic that believe in General Surgery and they exercise it, naturally with personal preferences toward the different sectors of the same one, as it is done in almost all countries.

COMPENDIO DE CIRUGÍA (DIAP. 1)

Este libro ha sido escrito por los siguientes autores:

1.º Hipólito Durán Sacristán. Catedrático Emérito de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid.

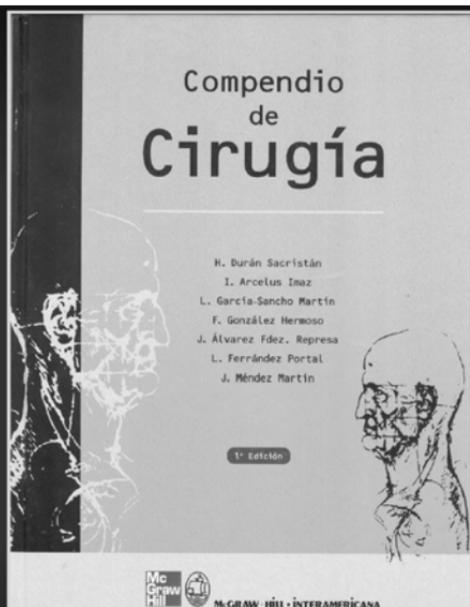
2.º Ignacio Arcelus Imaz. Catedrático Emérito de Cirugía, Universidad de Granada.

3.º Luis García Sancho Martín. Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe Departamento de Cirugía «La Paz» Madrid.

4.º Fernando González Hermoso. Catedrático de Cirugía de la Universidad de La Laguna.

5.º Jesús Álvarez Fernández Represa. Catedrático de Cirugía Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos Madrid.

6.º Luis M. Ferrández Portal. Catedrático de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Universidad Complutense de Madrid.



Compendio de Cirugía: Profs H Durán, I Arcelus, L García-Sancho
F González-Hermoso, J Alvarez Fdez-Represa, L Ferrández, J Méndez

DIPOSITIVA 1.

7.º Jaime Méndez Martín. Catedrático de Cirugía de la Universidad del País Vasco. Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital de Basurto.

REFERENCIAS DE LA EDICIÓN

Derechos reservados respecto a la 1.ª edición en Español, por H. Durán Sacristán y colaboradores.

Mc Graw Hill Interamericana de España. S A V. Edificio Valrealty. Basauri 17, 1.ª Planta. 24023 Aravaca Madrid.

I S B N 84 486 – 0421-0

Depósito Legal M 28-606-2002 Compuesto en FER. Fotocomposición SA

Bocangel 45. 28028 Madrid. Impreso en Edígrafos Volte 2. Polígono Industrial S. Marcos 28906. Getafe Madrid. Impreso en España. Printed in Spain

PRÓLOGO

Los mismos autores de la Obra titulada «Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas» de la Editorial McGraw-Hill-Interamericana., escrita en 3 volúmenes, de la que se han realizado varias reimpressiones y una segunda edición con cambios en la estructura y contenidos, que ha sido aceptada por estudiosos de la Cirugía en España y otros países, tomamos la misión de escribir este libro, cuya extensión constituye aproximadamente la tercera parte del Tratado de Quirúrgica citado.

El objeto de esta Obra, que comprende, también toda la Cirugía General y sus especialidades, como corresponde a los programas universitarios vigentes, es delimitar la extensión de las materias al nivel de los pregraduados, en lugar de servir, también para postgraduados y especialistas incipientes, con el fin de que los estudiantes no se sientan desbordados al enfrentarse al mismo tiempo con otras disciplinas en cada curso.

También nos hemos propuesto que la esencia de la concepción de cada tema o capítulo se corresponda, aunque actualizada, en cierta medida, con la del libro de referencia, con el fin de que las dudas de los lectores, puedan disiparse, si es posible, con la información más amplia de aquella. Se trata, en fin de cuentas, de hacer más fácil el trabajo de los estudiantes, sin que pierdan claridad ni actualidad los contenidos de la Cirugía.

En el texto se inserta la iconografía suficiente para facilitar la comprensión de muchos puntos que, por razones de espacio, no pueden desarrollarse extensamente.

El espíritu de este libro tiene mucho del que alimenta a los profesores que lo escriben, todos ellos catedráticos de Patología y Clínica quirúrgicas, que creen en la Cirugía General y la ejercen, naturalmente con preferencias personales hacia los diferentes sectores de la misma, como se hace en casi todos los países.

El texto trata de adecuarse a la comprensión de los estudiantes y para ello se sirve del buen uso de clasificaciones, resúmenes y esquemas que tratan de facilitarlos.

La bibliografía recoge pocas citas, ya que la Obra de Referencia es pródiga en ellas y además es reciente para que los estudiantes tengan la oportunidad de orientarse en algunas materias tratadas.

Esperamos que este libro escrito con la mirada puesta en la Universidad, y en este caso en su sector estudiantil, sea acogido con

la comprensión que merece el deseo de los autores de ser útiles a los futuros médicos para ayudarles en su excelsa misión

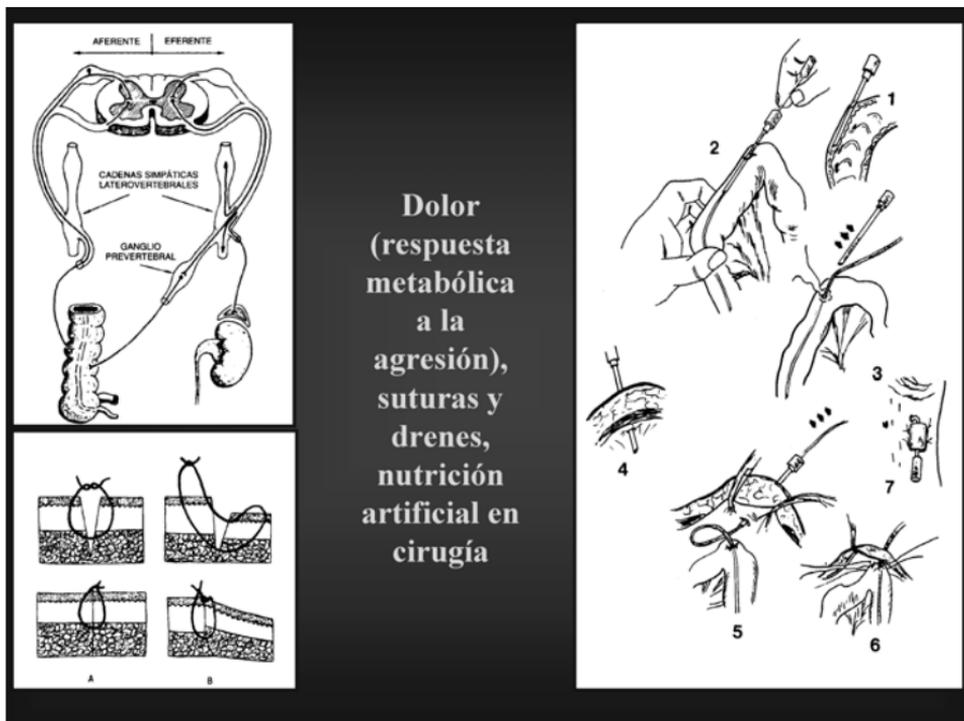
Los autores de este libro agradecen a la editorial la colaboración excelente que han recibido de ella y el espíritu de perfección que mantiene siempre.

Queremos expresar de manera particular nuestro agradecimiento a D.^a Rosario Femenía por su enorme colaboración.

EJEMPLOS GRÁFICOS DEL LIBRO PARA SU EFICACIA DO- CENTE

Respuesta biológica al trauma (DIAPO. 2)

Cualquier agresión al organismo da una respuesta en dos niveles: junto a una respuesta local a nivel de las zonas afectadas, hay una respuesta general para mantener la homeostasis y hacer que se recupere la normalidad.



Las causas desencadenantes de estas respuestas son: C. psíquicas; C. anestésicas; C. tisuales; C. del volumen circulante; C. térmicas; C. medicamentosas; Causas nerviosas. El Sistema Nervioso actúa en esta respuesta de dos maneras: 1.º) a través de un reflejo periférico; 2.º) por mediación de las estructuras superiores hipotalámicas. La figura facilita esta comprensión.

El primer mecanismo se produce a través de un arco segmentario del sistema nervioso vegetativo. El brazo aferente está constituido por la propia neurona de la vía somatoesplácnica o por la protoneurona de cualquier vía somática. El centro del arco segmentario radica en la sustancia gris medular, en la región intermediolateral donde se encuentran las neuronas preganglionares y sus axones (fibras preganglionares), que salen de la médula por las raíces anteriores y establecen sinapsis con neuronas situadas en los ganglios vegetativos periféricos. Estas neuronas efectoras inervan los tejidos mediante fibras posganglionares. El mediador químico posganglionar simpático es la adrenalina. La médula suprarenal tiene el valor de un ganglio simpático que recibe fibras preganglionares, siendo su mediador la acetilcolina y la adrenalina secretada en esta glándula, refuerza, por vía humoral la excitación de la sinapsis adrenérgica. Así pues el brazo eferente del arco visceral segmentario, que inerva la médula suprarenal está constituido solo por la neurona preganglionar incluida dentro del esplácnico mayor.

El hipotálamo está irrigado por una tupida red capilar con una densidad de vasos seis veces mayor que la existente en la corteza cerebral, que rodean y envuelven las neuronas. Por eso, las alteraciones de la crisis sanguínea excitan las células nerviosas, que reaccionan de manera específica, siendo las neuronas hipotalámicas a la vez, impulsoras y receptoras de estímulos.

El fascículo cerebral anterior pone en relación ciertas áreas corticales con el hipotálamo, pero en dicho haz también hay fibras ascendentes procedentes del sistema activador mesencefálico. Este sistema recibe a su vez fibras procedentes del fascículo espinotalámico lateral de Edinger y por eso una situación dolorosa intensa activa el hipotálamo que producirá factores liberadores hipotalámicos.

El tálamo se conecta con el hipotálamo a través del sistema periventricular, que establece conexiones desde los núcleos internos y de la línea media del tálamo, con distintos puntos de la región infundibular y del tubercinereum, caminando bajo el epitelio epen-

dimario del ventrículo diencefálico. El núcleo ventral del tálamo y el hipotálamo están conectados a través del fascículo mamilotalámico de Vicq D'Azyr. Por otro lado se sabe que los lemniscos de la cinta de Reil, envían fibras al hipotálamo, pudiendo producir alteraciones en el comportamiento neurosecretor del mismo. La estación sensitiva que representa el tálamo puede influir en el comportamiento neuro hormonal del hipotálamo a través de estas conexiones.

Suturas y drenes. Nutrición artificial en cirugía

SUTURAS.—Se aplican para aproximar los tejidos seccionados en accidentes o cirugía. En la figura 6-1 se presentan modalidades de suturas. 1° Sutura interrumpida y evertida. 2 Sutura de colchonero.

DRENES.—Son aparatos para extraer los líquidos acumulados entre los tejidos. Los líquidos salen por el efecto gravitatorio y las fuerzas de presión que actúan sobre las zonas próximas. También por aspiraciones.

Técnica de nutrición enteral

Técnica de la yeyunostomía con catéter: 1) Trócar especial que penetra en la luz intestinal, después de recorrer un trayecto submucoso. 2) Paso del catéter a la luz intestinal a través del trócar. 3) Extracción del trócar. 4) Paso de otro trocar a través de la pared abdominal de fuera adentro. 5) Exteriorización del catéter de yeyunostomía a través del trócar. 6) Fijación del asa intestinal a la pared peritoneal. 7) fijación el catéter, con un accesorio especial a la piel del abdomen.

PROCESO DE CICATRIZACIÓN (DIAPO. 3)

1.ª Fase catabólica o inflamatoria (de 0 a 6 días) (destruccion o desasimilativa)

Neutrófilos y macrófagos activados. Desbridamiento de la herida que desencadena: acúmulo de residuos básicos reutilizables (polipéptidos, monosacáridos, etc.; Estimulación y control de la actividad celular (células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales. Reclutamiento de poblaciones celulares).

LA MICROCIRCULACIÓN EN EL SHOCK (DIAPO. 4)

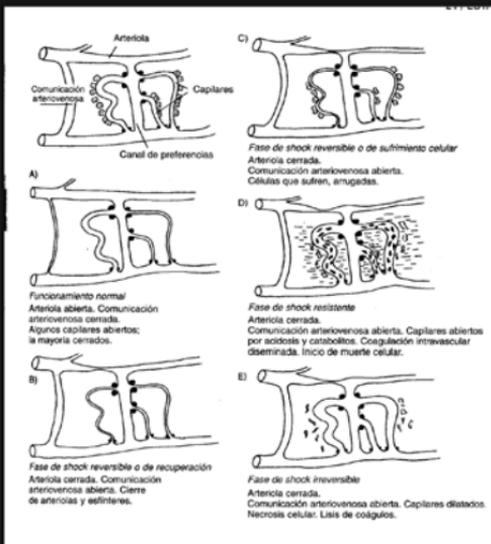
1.º Esquema normal

Entre la arteriola y la vénula existe un vaso del cual nacen. Este vaso es el conducto central o canal preferencial del cual salen colateralmente las asas capilares y por el que pasa la sangre en reposo cuando los capilares tienen cerrados sus esfínteres precapilares.

El canal de preferencia o preferencial tiene una parte proximal (metaarteriola), con fibras musculares y otra distal, que aboca a la vénula y no tiene musculatura.

El capilar verdadero nace del segmento proximal del canal preferencial y desemboca en el segmento distal del mismo portando en su origen el esfínter precapilar y careciendo del mismo en su desembocadura, aunque muchos aceptan que hay otro esfínter poscapilar tratándose en su totalidad de un tubo endotelial.

Hay también pequeños vasos que arrancan de la arteriola y van directamente a la vénula (no en el esquema) que carecen de capila-



**Shock: trastorno de la homeostasis debido a un fracaso de la
MICROCIRCULACIÓN
que determina finalmente una deficiente perfusión hística**

res y se comportan como cortocircuitos, que pueden llegar a eliminar un área capilar: son las anastomosis arteriovenosas. La microcirculación no es regulada por el sistema simpático. Las terminaciones capilares son reguladas por factores humorales vasotrópicos de origen sistémico o local (mediadores). Estos son aminas (adrenalina, noradrenalina, histamina serotonina), polipéptidos (angiotensina vasopresina, bradiquinina, sustancia P, leucotaxina) productos proteolíticos y enzimas (globulinas, calicreina, plasmina, etc), metabolitos tisulares, polisacáridos, nucleóticos.

El shock comienza por los lipopolisacáridos de la pared bacteriana de gérmenes gram negativos fundamentalmente (ahora se sabe que también de los gérmenes gram positivos). Cuando la endotoxina bacteriana alcanza la circulación lo primero que pasa es la activación del complemento. La activación de la cascada del complemento es una primera barrera de defensa para el huésped, pero con un estímulo indiscriminador se torna fatal para el mismo.

Las fases de la microcirculación en el shock son:

A) El funcionamiento normal; arteriola abierta, circulación arteriovenosa cerrada, algunos capilares abiertos y la mayoría cerrados.

B Fase de shock reversible o de recuperación arteriola cerrada. Comunicación arteriovenosa abierta. Cierre de arteriolas y esfínteres.

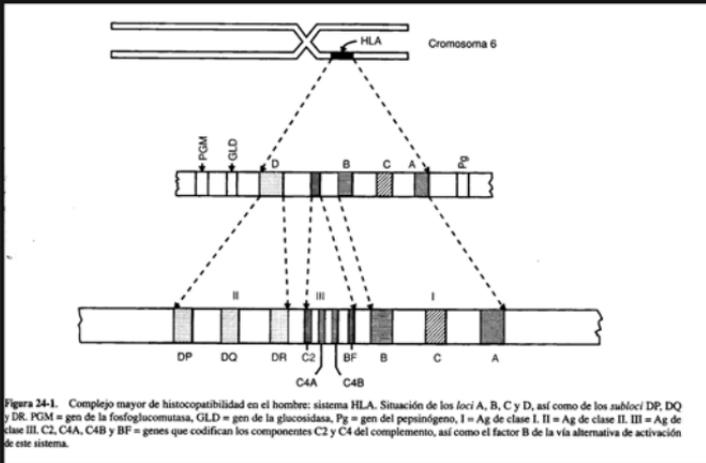
C) Fase de shock reversible o de sufrimiento celular. Arteriola cerrada. Comunicación arteriovenosa abierta. Células que sufren arrugadas.

D) Fase de shock resistente. Arteriola cerrada. Comunicación arteriovenosa abierta. Capilares abiertos por acidosis y catabolitos. Diseminación intravascular diseminada. Inicio de muerte celular.

E) Fase de shock irreversible. Arteriola cerrada. Comunicación arteriovenosa abierta. Capilares dilatados. Necrosis celular. Lisis de coágulos.

ANTÍGENOS DE TRASPLANTE O DE HISTOCOMPATIBILIDAD (DIAPO. 5)

Son aquellos capaces de provocar un rechazo del aloinjerto en el receptor. Se sitúan en la membrana celular y su concentración y distribución pueden variar de unos tipos celulares a otros. Hay Ag



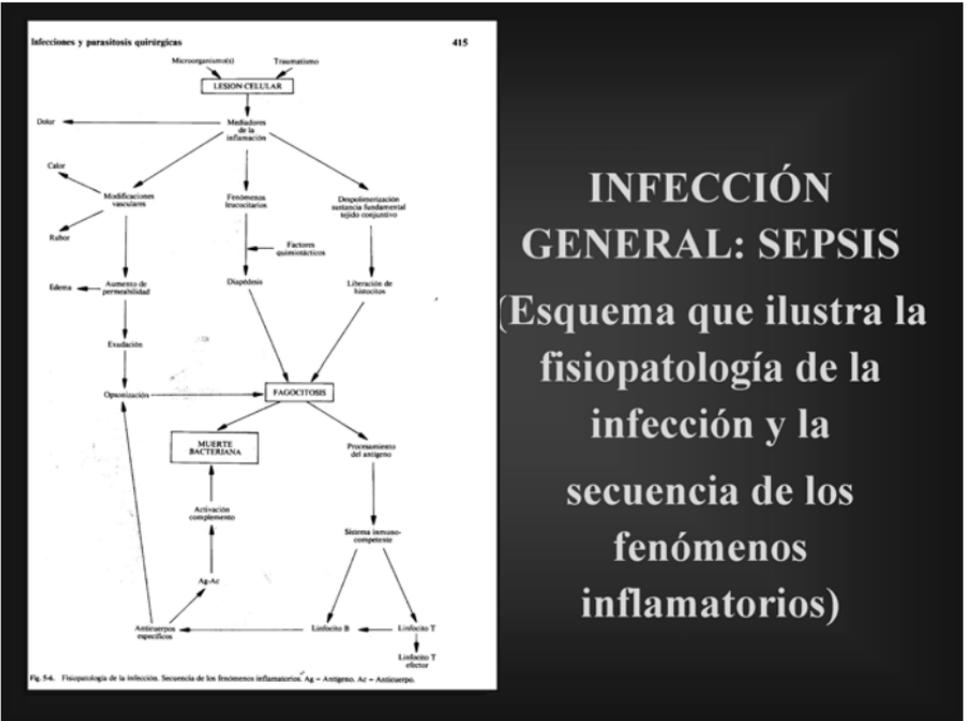
TRASPLANTES: COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD en el hombre: capaces de provocar una reacción de rechazo del aloinjerto en el receptor

DIAPOSITIVA 5.

menores o débiles, Ag de grupos sanguíneos y Ag fuertes o mayores, los más importantes para el rechazo. La síntesis de estos últimos está regida por un conjunto de genes autosómicos dominantes llamados **complejo principal de histocompatibilidad (CPH o MHC, del inglés major histocompatibility complex)**.

En el hombre hay un grupo de antígenos mayores que son proteínas polimorfas presentes en todas las células nucleadas, en su superficie, pero con una concentración mayor en leucocitos, plaquetas y células cutáneas. Tales Ag constituyen el **sistema HLA** (de human leucocyte associated antigens) codificado por el MHC que se sitúa en el brazo corto del cromosoma 6.

En el MHC, en relación con el HLA, hay cuatro genes más importantes: A B C y D. Los tres primeros se encargan de la codificación de los Ag clásicos tipo I, aunque otros genes del sistema HLA (como E F G y H) controlan la síntesis de Ag como «no clásicos», de clase I, menos importantes para el rechazo, La región HLA D, que comprende varios loci (DR DQ y DP), los mas importantes rige la síntesis de los Ag de clase II, los únicos capaces de inducir una



INFECCIÓN GENERAL: SEPSIS

(Esquema que ilustra la
fisiopatología de la
infección y la
secuencia de los
fenómenos
inflamatorios)

DIAPOSITIVA 6.

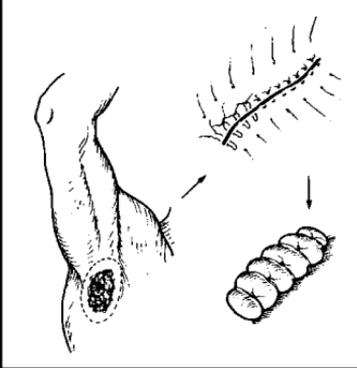
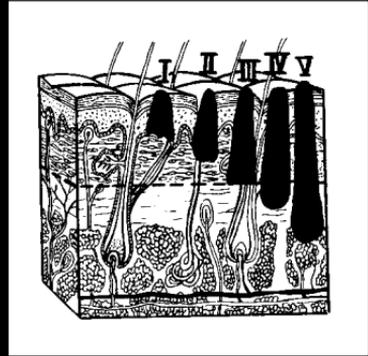
transformación blastica de linfocitos alogénicos en un cultivo mixto e inducir una reacción de injerto contra huésped. El MHC controla, además, mediante genes situados entre los loci HLA B y HLA D algunos componentes del sistema de complemento.

En la diapositiva del complejo mayor de histocompatibilidad en el hombre; sistema HLA se ve la situación de los loci A B C y D así como de los subloci DP DQ y DR. También el P G M gen de la fosfoglucomutasa; GLD gen de la glucoxidasa; PG, gen del pepsinógeno y genes de clase II y III.

CONDUCCIÓN NERVIOSA DEL DOLOR ABDOMINAL (DIAPO. 19)

El dolor abdominal es fundamental en los diagnósticos del abdomen agudo. Debe estudiarse desde el principio porque después evoluciona hacia un dolor peritonítico y se enmascara. Bases neuroanatómicas. La recepción del dolor es a través de terminaciones nerviosas libres de la pared abdominal, el peritoneo y las vísceras

AFECCIONES QUIRÚRGICAS



DE LA PIEL

DIAPOSITIVA 7.

Sección 9

SISTEMA LINFÁTICO	213
37. Infecciones bacterianas. Linfedema. Cirugía de los linfomas malignos. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> .	213

AFECCIONES QUIRÚRGICAS DEL SISTEMA VENOSO (insuficiencia venosa crónica, síndrome post-trombótico,...) Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

DIAPOSITIVA 8.

Sección 11	
ARTERIAS	261
43. Traumatismos arteriales. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	261
44. Aneurismas. <i>F. González Hermoso</i>	263
45. Fíbulas arteriovenosas. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	269
46. Oclusión arterial aguda de las extremidades. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	275
47. Arteriopatías funcionales. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i> ..	280
48. Isquemia crónica de las extremidades. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	286
49. Síndromes neurovasculares de la salida del tórax. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	293
50. Tumores vasculares. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	299
51. Prótesis vasculares. <i>Prof. F. González Hermoso</i> ..	301
52. Técnicas quirúrgicas endovasculares. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	305

Sección 12	
CORAZÓN Y GRANDES VASOS	307
53. Afecciones quirúrgicas del pericardio. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	307
54. Cardiopatías congénitas. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	310
55. Valvulopatías adquiridas. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	317
56. Cirugía del arco aórtico y de la aorta torácica. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	319
57. Aneurismas de la aorta. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	323
58. Tumores del corazón. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	327
59. Cirugía de la cardiopatía isquémica. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	328
60. Trasplante de corazón. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	331
61. Derivación cardiopulmonar. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	331
62. Marcapasos cardíacos. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	331

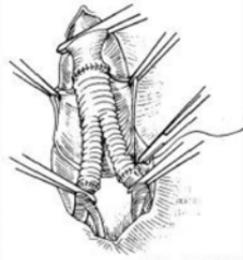


Fig. 9-22. Sutura de la cara anterior de la extremidad superior de la protesis y de sus ramas terminales a la arteria ilíaca.

CIRUGÍA DE LAS ARTERIAS Y DEL CORAZÓN

(detalle de la reparación de un aneurisma de aorta abdominal)

DIAPPOSITIVA 9.

Sección 14	
AFECCIONES QUIRÚRGICAS DE LA CARA Y EL CUELLO	391
75. Malformaciones congénitas y traumatismos de la cara. <i>Prof. L. Ferrández Portal</i>	391
76. Patología de la articulación temporomandibular. <i>Prof. L. Ferrández Portal</i>	396
77. Infecciones maxilares de origen dentario. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	398
78. Tumores de las partes blandas de la cara y de los maxilares. <i>Prof. L. Ferrández Portal</i>	400
79. Afecciones quirúrgicas de la boca. Infecciones y tumores. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	403
80. Glándulas salivales. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	409
81. Quistes y fistulas congénitas del cuello. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	415
82. Tortícolis. <i>Prof. L. Ferrández Portal</i>	420
83. Traumatismos, infecciones y tumores del cuello. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	422
84. Metástasis ganglionares en el cuello. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	432

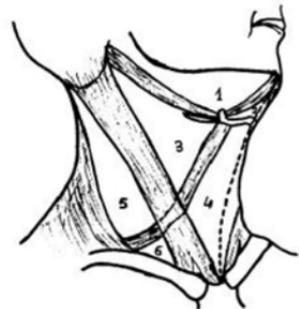


Fig. 29-4. Regiones topográficas del cuello. A trazo: línea media del cuello. 1 = triángulo digástrico o submandibular. 2 = triángulo suprahioides medio o submentoniano. 3 = triángulo carotídeo superior. 4 = triángulo carotídeo inferior o muscular. 5 = triángulo omotracheal u occipital. 6 = triángulo omoclavicular o subclavio. Los cuatro primeros triángulos constituyen el triángulo anterior y los dos últimos, el triángulo posterior.

CIRUGÍA MAXILOFACIAL Y CIRUGÍA DEL CUELLO

(detalle de las regiones topográficas del cuello)

DIAPPOSITIVA 10.

Sección 27

PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL RIÑÓN Y DEL URÉTER 891

171. Afecciones congénitas nefroureterales.
Prof. J. Méndez Martín 891

172. Enfermedades quísticas del riñón.
Prof. J. Méndez Martín 896

173. Nefroposis. *Prof. J. Méndez Martín* 899

174. Traumatismos del riñón y del uréter.
Prof. L. Fernández 900

175. Infecciones inespecíficas del tracto urinario superior. *Prof. F. González Hermoso* 902

176. Tuberculosis genitourinaria. *Prof. I. Arcelus Imaz* 905

177. Litiasis urinaria. *Prof. F. González Hermoso* 909

178. Uropatía obstructiva. Hidronefrosis.
Prof. I. Arcelus Imaz 914

179. Hipertensión vasculotrenal. *Prof. J. Álvarez Fernández-Represa* 917

180. Trasplante renal. *Prof. H. Durán Sacristán* 920

181. Tumores del riñón, de la pelvis renal y del uréter.
Prof. H. Durán Sacristán 922

Sección 28

ENFERMEDADES DE LA VEJIGA Y DE LA URETRA 927

182. Malformaciones congénitas y de vejiga y la uretra. *Prof. J. Méndez Martín* 927

183. Lesiones traumáticas de la vejiga y de la uretra.
Prof. L. Fernández Portal 931

184. Cistitis. Reflujo vesicoureteral. *Prof. J. Méndez Martín* 933

185. Cáncer de la vejiga. *Prof. J. Méndez Martín* 937

186. Estenosis y fistulas uretrales. *Prof. J. Álvarez Fernández-Represa* 940

187. Periuiretritis agudas. *Prof. J. Álvarez Fernández-Represa* 942

188. Trastornos de la micción: vejiga neurogénica, retención de orina, incontinencia de esfuerzo, enuresis. *Prof. J. Álvarez Fernández-Represa* 943

Sección 29

PRÓSTATA Y ÓRGANOS GENITALES MASCULINOS 947

189. Prostatitis. Inflammaciones de la próstata.
Prof. F. González Hermoso 947

190. Hiperplasia benigna de la próstata.
Prof. L. García-Sancho Martín 950

191. Cáncer de próstata. *Prof. H. Durán Sacristán* 957

192. Malformaciones del pene. Fimosis. Parafimosis.
Prof. J. Álvarez Fernández-Represa 962

193. Lesiones traumáticas del pene. *Prof. J. Álvarez Fernández-Represa* 964

194. Inflammaciones y tumores del pene. *Prof. J. Álvarez Fernández-Represa* 965

195. Anomalías en el descenso del testículo.
Prof. H. Durán Sacristán 966

196. Hidrocele. Hematoma escrotal y hematocoele. Espermatocele. Varicocele.
Prof. H. Durán Sacristán 970

197. Torsión del testículo. *Prof. H. Durán Sacristán* 975

198. Orquitis y epididimitis. *Prof. I. Arcelus Imaz* 977

199. Tumores testiculares. *Prof. I. Arcelus Imaz* 980

200. Disfunción sexual masculina. Disfunción erectil.
Prof. F. González Hermoso 985

LECCIONES DE UROLOGÍA



Fig. 48.38. Como raspar que envía la entrada de la aguja para trocar.

DIAPOSITIVA 11.

Sección 13

TÓRAX Y APARATO RESPIRATORIO 339

63. Afecciones no traumáticas de la pared torácica.
Prof. J. Álvarez Fernández-Represa 339

64. Traumatismos del tórax. *Prof. L. García-Sancho Martín* 342

65. Afecciones congénitas broncopulmonares.
Prof. J. Álvarez Fernández-Represa 349

66. Cirugía de los procesos supurados del pulmón. Bronquiectasias. *Prof. H. Durán Sacristán* 351

67. Tuberculosis pulmonar. Tratamiento quirúrgico.
Prof. F. González Hermoso 355

68. Hidatidosis pulmonar. *Prof. L. García-Sancho Martín* 357

69. Tumores broncopulmonares. *Prof. H. Durán Sacristán* 362

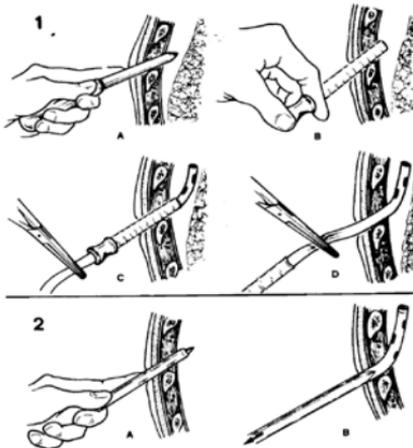
70. Empiema pleural. *Prof. F. González Hermoso* 370

71. Tratamiento quirúrgico del enfisema pulmonar.
Prof. F. González Hermoso 376

72. Trasplante de pulmón. *Prof. F. González Hermoso* 378

73. Mediastino. *Prof. L. García-Sancho Martín* 380

74. Cirugía de la tráquea. *Prof. H. Durán Sacristán* 388



LECCIONES DE TÓRAX Y APARATO RESPIRATORIO

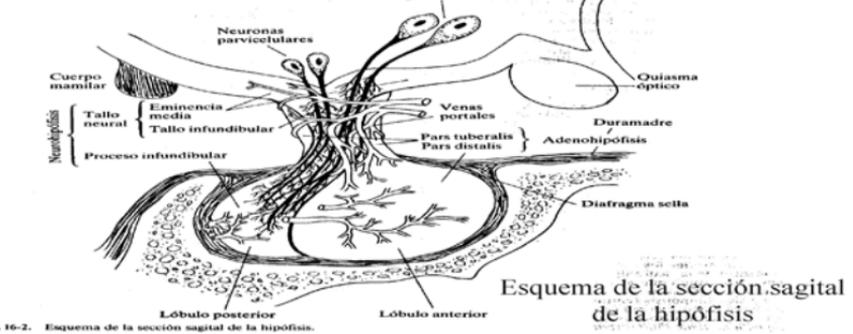
(detalle de la colocación de un tubo de tórax)

DIAPOSITIVA 12.

Sección 15

CIRUGÍA DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS	435
85. Tiroides. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	435
86. Hiperparatiroidismo. <i>Prof. L. Ferrández Portal</i> ..	458
87. Tumores suprarrenales. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i> ...	461
88. Tumores de la hipófisis. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i> .	477
89. Cirugía del timo. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i> .	480
90. Tumores endocrinos del páncreas y del tubo digestivo. Trasplante del páncreas. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	485

LECCIONES DE ENDOCRINO



DIAPOSITIVA 13.

Sección 16

GLÁNDULA MAMARIA	493
91. Anomalías congénitas y vicios de conformación. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	493
92. Mastitis. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	495
93. Ginecomastia (hipertrofia de la mama masculina). <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	498
94. Displasias mamarias. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	500
95. Tumores benignos. <i>Prof. F. González Hermoso</i> ..	506
96. Cáncer de mama. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	508
97. Principios de cirugía plástica mamaria. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	518

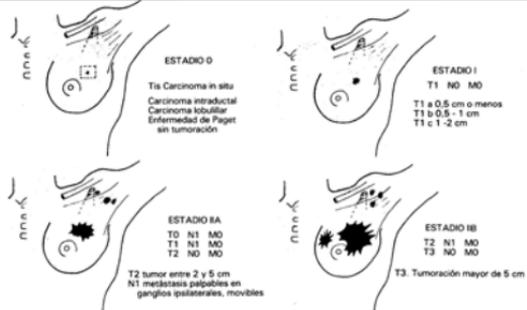
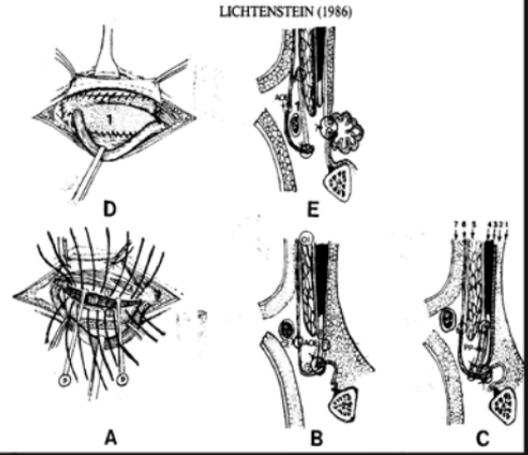
Patología de la
glándula mamariaDetalle de la
clasificación TNM
en el cáncer de mama

Fig. 20-45. Estadios del cáncer de mama.

DIAPOSITIVA 14.

<i>Sección 18</i>	
PARED ABDOMINAL	567
105. Afecciones congénitas. Inflamaciones y tumores. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	567
106. Hernias abdominales. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	571
<i>Sección 19</i>	
PERITONEO, MESENTERIO Y EPIPLÓN	605
107. Bases anatomofisiológicas. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	605
108. Peritonitis agudas difusas. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	609
109. Peritonitis agudas localizadas: abscesos intra-abdominales. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	614
110. Perivisceritis. Síndrome de adherencias. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	618
111. Patología del mesenterio. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	620
112. Tumores del peritoneo. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	622
113. Enfermedades de epiplón. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	622
114. Hidatidosis peritoneal. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	622
115. Afecciones retroperitoneales. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	630



Pared abdominal, peritoneo, mesenterio y epiplón
(detalle de la reparación herniaria según técnica
de Lichtenstein)

DIAPOSITIVA 15.

<i>Sección 17</i>	
ESÓFAGO Y DIAFRAGMA	521
98. Atresia del esófago y fistulas traqueoesofágicas congénitas. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	521
99. Traumatismos y cuerpos extraños del esófago. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	525
100. Trastornos motores del esófago. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	529
101. Divertículos esofágicos. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	536
102. Cirugía del reflujo gastroesofágico. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	539
103. Tumores del esófago. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i> ..	552
104. Patología del diafragma. Hernias diafragmáticas. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	558
<i>Sección 20</i>	
ESTÓMAGO	635
116. Cirugía de la úlcera péptica gastroduodenal no complicada. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i> ..	635
117. Complicaciones de la úlcera péptica gastroduodenal. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i> ..	643
118. Cáncer de estómago. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i> ..	649
119. Complicaciones y secuelas de la cirugía gastroduodenal. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i> ..	655
120. Otras lesiones de la mucosa gastroduodenal. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	660
121. Afecciones primariamente obstructivas del estómago y el duodeno. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	663
122. Cirugía de la obesidad mórbida. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	668
123. Cuerpos extraños gastrointestinales. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	670

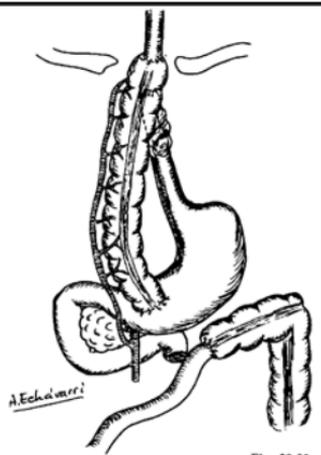


Fig. 30-92.

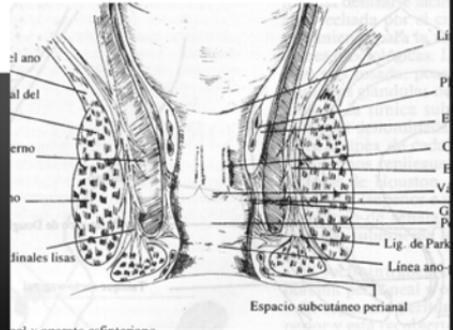
Implantación del colon en posición isoperistáltica (ciego en cuello). Puede también pasarse el pedículo vascular y el trasplante por detrás del estómago. Ileocostostomía de continuidad intestinal.

Patología del esófago, diafragma y estómago
(detalle del empleo del colon en la cirugía del
esófago)

DIAPOSITIVA 16.

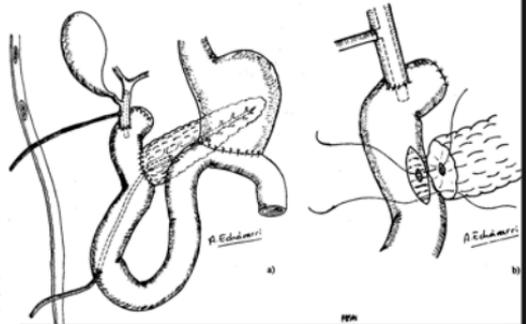
Sección 21		Sección 23	
INTESTINO DELGADO Y COLON	673	PATOLOGÍA ANORRECTAL	760
124. Afecciones congénitas del intestino. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	673	141. Bases anatomofisiológicas de la patología anorrectal. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i> ..	760
125. Divertículos del intestino delgado. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	679	142. Malformaciones congénitas anorrectales. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	763
126. Invaginación intestinal. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	683	143. Hemorroides. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i> ..	765
127. Cirugía de la enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	688	144. Fisura de ano. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i> ..	767
128. Isquemia mesentérica: afecciones vasculares intestinales. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i> ..	693	145. Abscesos y fístulas anorrectales. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	768
129. Angiodisplasias del colon. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	697	146. Traumatismos del recto y el ano. Cuerpos extralocales. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	772
130. Patología del apéndice. <i>Prof. F. González Hermoso</i> ..	697	147. Estenosis adquiridas del recto y el ano. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	774
131. Tumores del intestino delgado. Pólipos y poliposis intestinales. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i> ..	702	148. Incontinencia anal. <i>Prof. J. Álvarez Fernández- Represa</i>	775
132. Cáncer colorrectal. <i>Prof. J. Álvarez Fernández- Represa</i>	707	149. Prolapso rectal. <i>Prof. J. Álvarez Fernández- Represa</i>	776
133. Cirugía en el síndrome de intestino corto. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	711	150. Tumores del ano. <i>Prof. J. Álvarez Fernández- Represa</i>	777
134. Cirugía de la enfermedad diverticular del colon. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	713		
135. Megacolon. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	720		
136. Cirugía del estreñimiento persistente. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	725		

Patología de intestino delgado, colon y recto (detalle de la anatomía del recto en un corte frontal)



DIAPOSITIVA 17.

Sección 24	
CIRUGÍA BILIAR	779
151. Diagnóstico de las ictericias quirúrgicas. Malformaciones congénitas. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i> ..	779
152. Cirugía en la litiasis biliar. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i> ..	792
153. Colecistitis agudas. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	802
154. Colangitis. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	807
155. Tumores de la vesícula y de las vías biliares. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	814
156. Traumatismo de las vías biliares. Estenosis posquirúrgicas de las vías biliares. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	823
157. Fístulas biliares. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	830
Sección 25	
CIRUGÍA HEPÁTICA	837
158. Estructura anatómica del hígado. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	837
159. Hidatidosis hepática. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	839
160. Abscesos hepáticos. <i>Prof. F. González Hermoso</i> ..	846
161. Tumores hepáticos. <i>Prof. F. González Hermoso</i> ..	848
162. Traumatismos hepatobiliares. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	852
163. Cirugía de la hipertensión portal. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	855
164. Trasplante hepático. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i> ..	861
Sección 26	
CIRUGÍA DEL PÁNCREAS EXOCRINO Y DEL BAZO	865
165. Malformaciones congénitas y traumatismos del páncreas. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	865
166. Cirugía de la pancreatitis aguda. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	868
167. Pancreatitis crónica. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i> ..	872
168. Quistes y pseudoquistes del páncreas. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	876
169. Tumores del páncreas exocrino. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	878
170. Patología quirúrgica del bazo. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	884



CIRUGÍA HEPATOBILIOPANCREÁTICA (detalle ilustrativo de una duodeno-pancreatectomía cefálica de Whipple)

DIAPOSITIVA 18.

del abdomen. Los estímulos nerviosos dolorosos que proceden de las vísceras y el peritoneo que las tapiza (dolor visceral o profundo) se transmite por los nervios autónomos simpáticos, mientras que los originados en las raíces de los mesos y el peritoneo parietal disfragmático y del suelo pelviano (dolor parietal, somático y superficial) lo hacen por el sistema cerebroespinal (nervios intercostales y frénico). Las fibras de ambas modalidades, confluyen, en las raíces espinales posteriores que alcanzan las metámeras medulares entre D5 y L1. Las fibras del dolor parietal alcanzan directamente los ganglios raquídeos. Pero el dolor visceral, conducido directamente por los nervios simpáticos realiza un recorrido mas complejo. Así, las fibras procedentes de los nervios esplácnicos, plexos mesentéricos y celíacos, atraviesan los ganglios mesentéricos y celíacos, alcanzan la cadena simpática laterovertebral y finalmente penetran en los nervios periféricos (intercostales) mediante las ramas comunicantes blancas para llegar a las raíces posteriores donde coinciden con las fibras cerebroespinales pues los cuerpos neuronales (1ª neurona) en las que tienen origen ambas modalidades de fibras aferentes

Sección 22

SÍNDROMES ABDOMINALES AGUDOS	727
137. Traumatismos abdominales. Prof. F. González Hermoso	727
138. Abdomen agudo. Prof. J. Méndez Martín	733
139. Oclusión intestinal. Prof. L. García-Sancho Martín	742
140. Hemorragias agudas del aparato digestivo. Prof. H. Durán Sacristán	755

GRANDES
SÍNDROMES
ABDOMINALES
(detalle de la
conducción
nerviosa del dolor
abdominal)

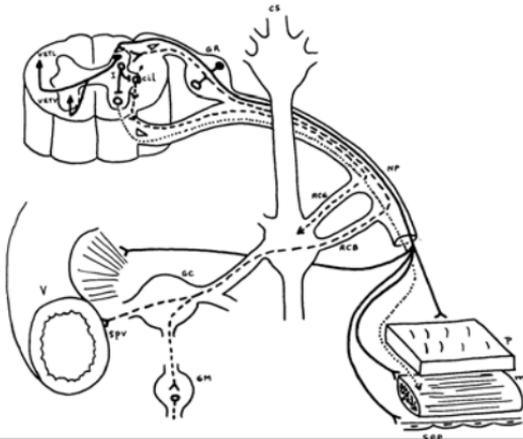




Fig. 47-34. Dispositivos para la valoración de la presión intracraneal que permiten la obtención de un registro continuado de la misma (figura correspondiente a la publicación de M. Salcman y F. H. Geisler: «Urgencia: Traumatismo craneal», *Tiempos Médicos*, n.º 496, Marzo de 1994). Aunque el dispositivo subaracnoideo es más fácil de colocar que el catéter intraventricular (que se introduce en el ventrículo lateral, como se aprecia en la figura), este último método presenta las ventajas que señalamos en la sección dedicada a la monitorización de la presión intracraneal.

Sección 30	
NEUROCIRUGÍA CRANEOENCEFÁLICA	987
201. Malformaciones congénitas craneoencefálicas. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	987
202. Hidrocefalias. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i>	990
203. Hipertensión intracraneal. <i>Prof. I. Arcelus Imaz</i> ..	998
204. Traumatismos craneoencefálicos. <i>Prof. L. García-Sancho Martín</i>	1009
205. Procesos infecciosos y parasitosis del sistema nervioso. <i>Prof. I. García-Sancho</i>	1039
206. Tumores intracraneales. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i> ..	1050
207. Cirugía de las afecciones cerebrovasculares. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	1057
208. Neurocirugía funcional. <i>Prof. F. González Hermoso</i>	1063
Sección 31	
NERVIOS PERIFÉRICOS	1073
209. Afecciones quirúrgicas de los nervios. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	1073
210. Síndromes postraumáticos de irritación nerviosa. <i>Prof. J. Méndez Martín</i>	1080
211. Distrofias reflejas. Algodistrofias. <i>Prof. H. Durán Sacristán</i>	1082
212. Tumores de los nervios. <i>Prof. J. Méndez Martín</i> ..	1085
213. Lesiones de los nervios de la extremidad superior. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	1088
214. Lesiones de los nervios de la extremidad inferior. <i>Prof. J. Álvarez Fernández-Represa</i>	1094

NEUROCIRUGÍA CRANEOENCEFÁLICA Y DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

(detalle de un dispositivo de medición de PIC;
elemento fundamental en la PQ del SNC)

DIPOSITIVA 20.

Traumatología y ortopedia

- Enfermedades óseas
- Enfermedades articulares
- Afecciones musculotendinosas
- Afecciones raquimedulares
- Cirugía del hombro, brazo, codo antebrazo, muñeca y mano
- Lesiones de la pelvis, cadera, muslo, rodilla, pierna, tobillo y pie

DIPOSITIVA 21.

asientan en los ganglios raquídeos. Las fibras eferentes de dichas neuronas ascienden en el interior de la médula para terminar en sinapsis con las células del asta posterior (segunda neurona), que así reciben impulsos del territorio esplácnico y de las estructuras superficiales (piel y músculos). Mediante neuronas intercalares, ellas enlazan con las neuronas motoras del asta anterior y las del sistema autónomo de la columna intermedio lateral. Esta red neuroanatómica explica la imprecisión y difusión del dolor visceral, su manifestación referida a sectores cutáneos de la misma metámera, la contractura refleja de los músculos abdominales y las posibles consecuencias en la esfera autónoma (sudoración, alteración del tránsito digestivo, etc.).

En sentido ascendente, los estímulos llegan al tálamo, la corteza parietal y áreas de asociación, en donde el dolor se matiza con sus características de localización, intensidad y calidad. El nervio vago no actúa en la conducción del dolor aunque puede transmitir algunas sensaciones orgánicas (necesidad de defecar, náuseas y vómitos).

INTERVENCIÓN DEL PROF. TAMAMES ESCOBAR

Felicito al Prof. Durán por la idea de resumir, en un solo tomo, los fundamentos de la Cirugía que deben conocer los estudiantes en sus estudios de pregrado. Supone, para ellos, una ayuda muy importante dado el apretado programa de disciplinas a las que tienen que hacer frente cada curso.

Y le felicito, además, porque hemos podido comprobar cuando nos ha expuesto el resumen de temas doctrinalmente muy importantes, como es la respuesta endocrinometabólica a la agresión, la fisiopatología del shock o los fundamentos inmunológicos que rigen el destino de los trasplantes, ha sabido resumir lo fundamental, sin quedarse en lo superficial, profundizando lo necesario para dejar cada tema bien expuesto para su estudio. Esto no es tan fácil, pues siempre surge la duda, expuestos los fundamentos, si no sería también conveniente adentrarse en determinados detalles, con lo que se aleja la exposición del tema de lo inicialmente perseguido: el resumen de los aspectos necesarios e imprescindibles para el exacto conocimiento de cada proceso.

Con la única excepción del Prof. Arcelus, condiscípulo del Prof. Durán, durante su formación con el Prof. Vara, todos los autores que han colaborado son discípulos suyos. Este hecho debe ser un gran motivo de satisfacción para el Prof. Durán y le felicito por ello de todo corazón. Recuerdo cuando en 1968 llegó a Madrid, a ocupar la Cátedra de Cirugía. Con él vinieron los que ahora firman este Compendio. Entonces venían desde Valladolid, atraídos por la fuerte personalidad de su maestro, sabiendo que seguían a alguien que no les iba a defraudar. Te felicito porque esto sólo se consigue cuando se tiene carisma, ese don que tenéis algunos y a ti te rebosa, para poder atraer y captar amigos fieles para toda la vida.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Es excelente lo que el Prof. Durán ha comunicado en ese magnífico libro. Para hacer un libro de esa magnitud, de esa materia, hace falta lo que posee el Prof. Durán, gran conocimiento de las Ciencias Básicas de la Medicina, gran conocimiento de la Clínica Quirúrgica y la Clínica Médica. En el libro analiza, actualiza y aplica todas las cuestiones de la Biología Molecular a este campo, al campo

de la Cirugía, de la lesión, de la reparación, de la restauración, y sobre bases fisiopatológicas. Nos dice que es un libro sencillo, un compendio para que el alumno pueda comprenderlo. Pero eso es lo más difícil, hacer de la complejidad de cada uno de los asuntos de los que trata la medicina, cosas muy fáciles de comprender y aprender. Los conocimientos fisiopatológicos del Prof. Durán, que son importantes, son la base esencial de ese denominado compendio. Enhorabuena, porque sin duda va a ser una gran ayuda para pregraduados, postgraduados y médicos. Enhorabuena por lo que eso supone, porque tiene un mérito singular.

Se levanta la sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 16 DE FEBRERO DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

ACCIDENTES EN LA INFANCIA
INJURIES IN CHILDREN

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE CASADO DE FRÍAS

Académico de Número

HACIA UNA TEORÍA UNIFICADA
DE LAS FUERZAS BÁSICAS DEL UNIVERSO
(«LA TEORÍA DEL TODO»)

TOWARDS AN UNIFIED THEORY
OF THE UNIVERSE BASIC FORCES
(«THE EVERYTHING THEORY»)

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ AGUILAR PERIS

Académico de Número

ACCIDENTES EN LA INFANCIA

INJURIES IN CHILDREN

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE CASADO DE FRÍAS

Académico de Número

Resumen

Se pone de relieve la enorme importancia de los accidentes infantiles por su gran frecuencia, por las numerosas muertes que ocasionan, por los sufrimientos que originan y por los costos económicos que producen. La prevención de aquellos va reduciendo su frecuencia y sus repercusiones a lo largo de los últimos años, existiendo, no obstante, grandes diferencias entre los países de la UE, lo que pone de relieve la necesidad que existe de que se apliquen más y mejor las medidas preventivas de todo tipo.

Abstract

It is underlined the great importance of accidents, as they present with high frequency, account for a large number of deaths and suffering and have deep economic costs. During last years the prevention of accidents has notably reduced, their frequency and negative outcomes. However, remarkable differences exist across the European Union countries. Thus, it should be emphasized the importance of implementing, more and better, all kind of preventive measures.

I. El accidente ha sido definido por la OMS como «un suceso independiente de la voluntad, causado por una fuerza exterior que actúa rápidamente, y se manifiesta por una lesión corporal o anímica».

La importancia de los accidentes es extraordinaria, puesto que son los responsables de nada menos que del 44 % de las muertes que se producen entre los niños de 0 a 18 años (1). Visto el tema desde otra perspectiva, UNICEF indica que para los países de la OCDE, entre 1991 y 1995, perdieron la vida anualmente a causa de los accidentes nada menos que 20.000 niños (2). En su conjunto y para los países desarrollados, se calcula que la posibilidad que tiene un niño de fallecer víctima de un accidente antes de cumplir los 15 años de edad es de 1 por 750 (3).

La tasa de fallecimientos accidentales (intencionados y no intencionados) es muy variable de unos a otros países; entre los de la UE oscilan entre los 3,05 por 100.000 niños de Suecia y los 9,9 por 100.000 de Portugal (4).

Pero está claro que la consideración de los accidentes por muertes no es más que la punta de un iceberg en lo que se refiere al número global de accidentes, puesto que en la inmensa mayoría de los casos no se produce la muerte del accidentado. No se dispone de muchos y fidedignos datos referentes al número total de accidentes, habida cuenta de que en un número elevado de ocasiones los niños son tratados en su domicilio por el médico de familia, no existiendo, por tanto, conocimiento preciso de los mismos en las estadísticas oficiales. Para darnos una idea de como pueden ser las cosas, hemos recogido datos procedentes de un estudio holandés del año 1997 (5). En él se indica que por cada accidente mortal se produjeron 80 admisiones hospitalarias y más de 1.000 visitas a los servicios de urgencia, pero que no requirieron el ingreso en el hospital. Para completar el panorama, debe manifestarse que son asimismo muy numerosos los casos que quedan con deficiencias físicas o estéticas más o menos importantes; la incidencia de éstas últimas está menos reflejada en la bibliografía, pero puede, de una manera aproximada, estimarse que por cada caso de muerte existen no menos de cuatro invalideces permanentes.

Paralelamente a estos daños físicos de los accidentes hay que situar otros dos tipos de daños: los morales y los económicos. No será preciso describir el sufrimiento de las más de 3.000 familias europeas que todos los años pierden un hijo. En cuanto al montante económico que suponen, las estimaciones y los costos varían de unos países a otros. Están influidos por circunstancias varias: recursos económicos del país, estructura sanitaria, etc. De todos modos, nos dan una idea los datos procedentes de USA y del Reino Unido. En

los primeros (6) se indica que el coste medio del niño asistido en el hospital se valora entre 4.000 \$ y 5.000 \$, lo que supone para el total del país un monto de 2,8 billones de \$ anuales. En el Reino Unido (7), las estimaciones han sido de 27.000 £ para cada accidente grave, 2.600 £ para los casos de accidentes menores que, sin embargo, requirieron atención hospitalaria, y 120 £ para los niños que solamente fueron atendidos por el médico de familia.

Finalmente, no sería prudente olvidar los gastos indirectos ni las pérdidas de producción futura causadas por los fallecimientos e incapacidades.

II. La preocupación social por el tema de los accidentes y la aplicación de oportunas medidas profilácticas ha conducido a una disminución en el número de aquéllos. Así se viene constatando en todos los países.

La OMS decía hace ya años que «los accidentes no son fortuitos». Quería señalar que tienen causas y que, por ello, debían ser estudiados epidemiológica y etiológicamente a fin de poder ser prevenidos. En este sentido, deben ser consideradas diversas circunstancias. Unas son predisponentes; otras, determinantes.

Entre las primeras se encuentran el propio niño y su ambiente. Respecto al niño es de gran importancia el sexo. Pasados los primeros doce meses de vida, los accidentes son mucho más frecuentes entre los varones que entre las niñas; su mayor agresividad los hace más proclives. De otra parte, los niños agresivos e hiperactivos se hallan especialmente predispuestos a sufrirlos, como igualmente lo están aquellos otros afectos de minusvalías sensoriales o psicomotoras.

En cuanto al ambiente, es igualmente importante su estructura física. El domicilio, las medidas protectoras que se hayan aplicado a la calefacción, a la red de agua caliente, a las instalaciones eléctricas, a las ventanas y balcones, etc., serán otros tantos hechos a tener en cuenta. Igualmente son fundamentales las características familiares: las familias muy numerosas, especialmente si viven hacinadas, las monoparentales, aquellas en las que la madre es sumamente joven, o cuando la cultura y los recursos económicos de que disponen son escasos, son todos ellos factores que propician la producción de accidentes. Especialmente se ha hecho gran hincapié en la importancia de la pobreza como elemento causal. En el Reino Unido, hace unos años se hacía un interesante estudio (8) en el que

se relacionaba la frecuencia de los accidentes con la profesión de los padres. Se apreciaba claramente que aquellos eran más frecuentes entre los hijos de los trabajadores manuales no cualificados que entre los de profesores liberales, más cultivados y con mayores ingresos económicos.

Decíamos que existían, en segundo término, y con no menos importancia, unas circunstancias etiológicas determinantes, o causas inmediatas de los accidentes. Para el conjunto de países integrantes de la UE, la frecuencia de accidentes mortales por año y 100.000 niños fue de 6,11, con la siguiente distribución causal: accidentes de tráfico, 49,53 %; ahogamiento por inmersión, 11,5 %; fuego y quemaduras, 5,28 %; caídas, 4,57 %; envenenamientos, 1,6 %; otras muy varias causas, 15,4 %. Otras causas de muerte violenta, pero intencionada, representaron el 12,45 %.

Evidentemente, la etiología más importante, y con gran diferencia, fueron los accidentes de tráfico. En un estudio hecho en Nueva York (9) su distribución fue la siguiente: atropellos de peatones 65 %; accidentes de bicicleta 16 %; lesiones producidas como ocupantes de vehículo 15 %. En su conjunto, la frecuencia de muertes por esta causa ha decrecido de manera radical en todos los países de la UE. Es interesante destacar que mientras la mortalidad ha disminuido, no ha sucedido lo mismo con el número de accidentes producido por esta causa, que ha aumentado, como puede apreciarse en un informe español (10). El mayor uso que se hace del automóvil y el mayor número de vehículos en circulación, son los responsables de este hecho. Esta importante disminución de la mortalidad por accidentes de tráfico a la que hemos asistido se ha logrado gracias a la aplicación de una serie de medidas muy variadas. A ninguna en particular le podrá ser atribuida la totalidad del éxito, sino a la acción conjunta de todas ellas. La mejora de las carreteras ha sido ciertamente importante. También lo ha sido la modernización producida en los automóviles, dotados de recursos mecánicos más perfeccionados y de sistemas de protección, como los ABS o los «air bag». Muy importantes han sido también las disposiciones que han exigido que los niños viajen en los asientos traseros del automóvil y que vayan provistos de los adecuados cinturones de seguridad. Y de no menor valor han sido las normas respecto a la ingesta de alcohol o de drogas por parte de los conductores; igualmente, y respecto a normas de conducción, se ha mostrado de una enorme eficacia, como ha sido destacado en Alemania y en el Reino Unido,

la prohibición de circulación en algunas áreas, especialmente peligrosas por la presencia de niños, a velocidades superiores a 30 Km/h. Finalmente, y aún sin agotar el tema, es necesario hacer mención, por su extraordinaria importancia, de la utilización de cascos por parte de ciclistas y motociclistas. Obligatorio su uso, se ha revelado de una extraordinaria utilidad; en Italia (11) donde lo utilizan el 96 % de los motociclistas la frecuencia de lesiones cerebrales tras los accidentes de motocicleta se ha reducido en un 66 %, y algo parecido es lo manifestado por Cook y col. (12) referente a los accidentes ciclistas, donde tras el uso del casco los riesgos han disminuido en un 60 %.

El ahogamiento por inmersión constituye la segunda gran causa de los accidentes mortales infantiles. Cuando se trata de niños muy pequeños, por lo regular de menos de un año de edad, el accidente se puede producir en el baño (55 % de los casos), o en un cubo (12 % de casos), cuando por descuido es dejado solo el niño. En el baño, o en cualquier depósito de agua, puede ahogarse el niño por una caída accidental dentro del mismo; no puede olvidarse que con una profundidad de 20 cm. puede perecer ahogado un niño. Por encima del año de edad, las posibilidades son ya más diversas. Entre 1 y 4 años de edad, lo más común es que el ahogamiento se produzca por caída accidental a piscinas (entre un 50 y un 60 % de los casos) (13). Por encima de los 5 años de edad, el mayor número de accidentes se produjo en ríos, lagos y mares (en torno al 60 % de los casos). Entre los adolescentes, suelen ser la práctica de la natación, de la vela y el uso de todo tipo de embarcaciones deportivas los responsables últimos de los ahogamientos (14).

La frecuencia de estos accidentes depende mucho de circunstancias varias: geografía del área donde vive el niño (zonas de costa, lagos, etc.), climatología calurosa que induzca a que se disponga de abundantes piscinas, renta familiar elevada por mayor número de piscinas privadas, etc., sin olvidar que el alcohol se halla implicado en el ahogamiento de entre el 30 % y el 50 % de los adolescentes; la peligrosidad del alcohol es máxima, no sólo por cuanto aumenta los riesgos, especialmente cuando los niños navegan en embarcaciones, sino por los efectos fisiológicos que afectan a la supervivencia una vez que se produjo la inmersión (14).

Desde un punto de vista preventivo, las acciones a seguir comportan aspectos educativos que procuren elevar el nivel de vigilancia de los niños en presencia de colecciones de agua, la enseñanza

de la natación a partir de los 4 años de edad (bien entendido que el saber nadar no influye de manera decisiva en la evitación de accidentes, pues tal destreza hace a menudo a los niños demasiado audaces), la protección perimetral de las piscinas con una valla protectora, y la presencia de socorristas o adultos capacitados en maniobras de resucitación cardio-pulmonar (15).

Otra causa importante de muerte, como vimos, son las caídas. Aproximadamente de un 5 % de las mismas. Pero debe tenerse presente, además, que las caídas son la causa más frecuente de accidentes no mortales, especialmente las producidas en el domicilio del niño. Desde luego, y con mucho, durante el primer año de la vida son el accidente más frecuente. Desde la cuna, o el vestidor, o de una silla más o menos alta, o simplemente desde los brazos de la persona que sostiene al bebé, las caídas son comunes; en 1999, en el Reino Unido acudieron 435.000 niños a los hospitales para ser atendidos por caídas producidas en sus casas (16). Las lesiones que se siguen de estos acontecimientos no suelen ser graves por lo regular, produciéndose fracturas en apenas un 1 % de los casos. No obstante, y muy de vez en cuando, puede producirse alguna fractura de cráneo (17). Las razones de la levedad de las caídas a esta edad son dos: por un lado, porque se producen, en general, desde muy baja altura, y por otro, porque en el niño pequeño el cuerpo posee más grasa y cartílago, y menos músculo, con lo que se disipa mejor la energía transferida por la caída. La situación es muy otra cuando aquella se produce desde una cierta o gran altura, especialmente si la superficie sobre la que se impacta es dura, como el hormigón o algo por el estilo. En estos casos, la mortalidad es muy elevada, pudiendo ser tanta que, en algunas áreas urbanas donde ha sido particularmente frecuente, la mortalidad por caídas ha podido ser responsable hasta en un 20 % del total de las muertes accidentales (18). Además del posible fallecimiento, las grandes caídas se siguen de frecuentes fracturas y de secuelas permanentes en los casos no fatales (hasta en más de un 20 % de estos) (19). Como estamos viendo, el grado lesional en las caídas es directamente dependiente de la altura desde la que se producen. El hecho en sí, y no por la gravedad de las lesiones, es muy importante. La cuestión es que a veces los niños son llevados a los servicios de urgencia de una clínica u hospital, por los padres u otras personas, con lesiones importantes, indicando que se han producido al caerse de la cama o cosa similar. Cuando las cosas sean así, y no exis-

tan testigos presenciales del accidente, el médico hará bien en sospechar que pueda tratarse de un síndrome de apaleamiento, acontecimiento frecuente en los tiempos que vivimos, y que deberá ser investigado buscando en el niño cicatrices de lesiones anteriores, o callos de fracturas, o más expresivas aún, cicatrices circulares que corresponden a quemaduras practicadas con cigarrillos. El hecho que comentamos es objeto de reciente preocupación (20).

Otros aspectos importantes referentes a las caídas son las secuelas que se producen tras las mismas; su frecuencia oscila, según diferentes estudios, entre un 4 % y un 20 % según sea la altura desde la que se producen aquellas.

Las acciones preventivas que pueden emprenderse son numerosas y de considerable eficacia. La educación familiar, y el estimular la vigilancia de los pequeños ya es bien importante, pero sin duda que son más útiles las actuaciones pasivas, que operan tanto primaria como secundariamente. Entre las primeras, la adopción de medidas de seguridad en las viviendas de dos o más pisos en que habitan niños, especialmente en lo que se refiere a ventanas y balcones. Un plan piloto fue aplicado en Nueva York, y el resultado fue que las muertes por caídas desde ventanas y balcones se redujo en un 35 % (21).

Mención particular queremos hacer de una forma nueva de accidente con caídas responsables de lesiones de varia severidad. Son las producidas desde los nuevos patines tan de moda hoy en día. Construidos en aluminio ligero y dotados con ruedas pequeñas de baja fricción, se han convertido en un juguete tan deseado por los niños como peligroso; en un año justo, de 2001 a 2002, se produjeron en USA más de 55.000 lesionados, en la mayoría de los casos en forma leve. La recomendación de utilizar guantes y cascos en los usuarios de estos patines parece muy aconsejable (22).

Aunque se ha progresado mucho en el terreno de la prevención de las caídas, aún queda mucho por hacer. No habiendo hecho más que un leve apunte sobre algunas de las más interesantes situaciones, no pueden olvidarse, sin embargo, muchas otras posibilidades, entre las que se hallan las derivadas de deportes varios como el ski, el patinaje sobre hielo, el deslizamiento en trineos, el fútbol, etc.

El fuego y las quemaduras de cualquier tipo son frecuentes causas de muerte accidental: alrededor de un 5 % del total. Sin embargo, como causa general de accidentes tienen menos relieve que las que anteriormente hemos venido analizando. Como factores de ries-

go que intervienen en su determinismo se incluyen la baja situación económica familiar, la pobreza de la casa, el uso del tabaco y el alcohol, la falta de medidas de alarma, como detectores de humo, etc. Las medidas preventivas se refieren a evitar que los niños entren en las cocinas, a proteger los enchufes eléctricos, a disminuir la temperatura del agua caliente doméstica, al empleo de detectores de humo, etc. De una gran eficacia resultaron las disposiciones legales que prohibieron el uso de materiales como el nylon o la seda en la confección de camisones infantiles, y que por su elevada capacidad de ignición hicieron a muchas niñas arder como antorchas.

La última causa frecuente de muerte accidental, como vimos, son los casos de intoxicación, que constituyen, aproximadamente, el 1,6 % del total. Sean por artículos tóxicos de limpieza o por medicamentos, el origen último reside en el descuido de los adultos de no poner adecuadamente guardados estos productos, así como en la curiosidad y confusión de aquellos con golosinas por parte de los niños.

III. Ya quedó dicho como tras la aplicación de múltiples medidas preventivas, la frecuencia general de los accidentes infantiles se ha reducido en todos los países de manera significativa. Pero en unos se han hecho mejor las cosas que en otros, y fruto de ello son los resultados. Mientras la tasa media de mortalidad por accidentes infantiles en los países de la UE es del 6,11 por 100.000, en Suecia es del 3,05 por 100.000. Parece evidente que esta última tasa podría ser un objetivo teóricamente alcanzable por los países de la UE. Si así se lograra, el resultado sería fantástico, pues se produciría un enorme ahorro de vidas infantiles; del orden de las 1.600 anuales.

Las razones que pueden ser evocadas para explicar la disparidad de resultados entre Suecia y los demás países de la UE radica en fallos tanto en la educación como en la mejora del ambiente y en las medidas legislativas que podrían ser aplicadas a tenor de los conocimientos existentes sobre medidas preventivas eficaces (23).

Respecto de lo primero, podría abundarse en los ejemplos. Tal es el caso del uso de los cinturones de seguridad en los automóviles por parte de los niños. Cuando se han hecho encuestas entre niños de 11 a 13 años de edad en diversos países desarrollados, preguntándoles si siempre utilizan el cinturón de seguridad, los resultados muestran que a pesar de saber que aquéllos deben ser utilizados, solamente un 33 % de los niños en el país que menos y un 72 % en el país que más, hacen uso del cinturón constantemente

(24). Otros muchos ejemplos podrían aducirse en los que la población, aún siendo consciente de lo que debería hacer, no lo hace.

Con respecto al último punto, es interesante observar que sobre 7 áreas en las que la aplicación de medidas varias ha mostrado ser efectiva, todavía hay muchos vacíos de implantación legal entre países desarrollados.

Parece evidente que para el futuro sería deseable hacer una mejor aplicación de los programas EHLASS («European Home and Leisure Accident Surveillance System») y de los más modernos que se están desarrollando, que coordinan la recogida de datos sobre los accidentes domésticos y en actividades de ocio en los países de la UE. Con datos sobre más de 20 millones de accidentes por año es posible conocer bien la epidemiología de aquellos, su etiología y los riesgos de las poblaciones. El programa considera únicamente lo sucedido en los domicilios y en los lugares de ocio, porque es ahí donde el niño tiene las amenazas más frecuentes (25).

EHLASS ha proporcionado datos para campañas educativas y para el diseño de reglamentaciones legales diversas tales como sobre las ollas a presión, los juguetes o los parques infantiles, las literas, escaleras, cinturones, etc. Aunque no desarrollados del todo, son los primeros intentos de recoger datos sobre los accidentes infantiles de una manera amplia, pero que habrán de mejorar.

Las actuaciones futuras que podrían proponerse cabría resumirlas del siguiente modo: 1) Establecimiento de amplias y fiables bases de datos. 2) Mejorar los aspectos educativos a nivel familiar, escolar y en los medios de comunicación. 3) Instar la adopción de medidas legales sobre actuaciones que se ha demostrado que son positivamente eficaces. 4) Adopción de medidas frente a nuevas formas de accidentes y riesgos: radiaciones, nuevos deportes, etc. 5) Lucha contra la pobreza. Es este el objetivo número 1 señalado en la cumbre del milenio de las Naciones Unidas. Como objetivos de la misma en cuanto a accidentes se refiere, se señalan para el año 2010, reducir las muertes al menos en una quinta parte, y los accidentes graves en, al menos, una décima parte.

BIBLIOGRAFÍA

1. HAMBIDGE, S. J. et al., *Pediatrics* 109, 4, 2002.
2. UNICEF, *Innocenti Research Centre*, 2001.
3. WHO, *Health for all database*, 2001.

4. WHO Europe, *HFA-M database*, 2003.
5. Management Report 1977, *Consumer Safety Institute*, Amsterdam.
6. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, *Pediatrics* 107, 1188, 2001.
7. ROBERTS, I. et al., *Inj. Prev.* 4, 5, 1998.
8. ROBERTS, I. et al., *Brit. Med. J.* 313, 784, 1996.
9. DURKIN, M. S. et al., *Pediatrics* 103, 6, 1999.
10. DIRECCIÓN GENERAL DE TRÁFICO DE ESPAÑA, 2003.
11. SERVADEI, J. et al., *Inj. Prev.* 9, 257, 2003.
12. COOK, A. et al., *Inj. Prev.* 9, 266, 2003.
13. BROWNE, M. L. et al., *Public Health Rev.* 118, 448, 2003.
14. BRENNER, R. A. et al., *Pediatrics* 112, 440, 2003.
15. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, *Pediatrics* 112, 437, 2003.
16. *Child Accident Prevention Trust*, London 2002.
17. LYON, J. J. et al., *Pediatrics* 92, 125, 2003.
18. WALLER, A. F. et al., *Am J. Public Health* 79, 310, 1989.
19. BARLOW, B. et al., *J. Pediatr. Surg.* 18, 509, 1983.
20. BERTOCCI, G. E. et al., *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 480, 2003.
21. SPIEGEL, C. N. et al., *Am. J. Public health* 67, 1143, 1977.
22. KUBIAK, R. et al., *Acta Paediatr.* 92, 50, 2003.
23. MACONOCHIE, I., *Arch. Dis. Childhood* 88, 4, 2003.
24. *WHO European Series* 69, 1996.
25. «The health of children and adolescents in WHO's European Region». *Regional for europe*, Viena sep. 2003.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

La exposición del Prof. Casado sobre los accidentes ha sido excelente por la agnífica fuente de datos que nos ha mostrado, y por la importancia del tema que constituye la principal causa de muerte de niños y adolescentes de 1 a 18 años.

Cuando se pretende establecer la carga de enfermedad o accidente (burden of diseases or injury), se puede recurrir a la tasa como nos ha expuesto, a las principales causas, o los cuidados de salud utilizados, al coste de los mismos, al European quality life (EQ), y también al ADVP años potenciales de vida perdida, y a los casos de incapacidad resultante (disability) DALY. En nuestro país los accidentes figuran con el n.º 1 para el hombre en APVP y el n.º 8 de las causas de mortalidad, y en la mujer el n.º 1 y 23, respectivamente.

Otro aspecto muy importante que nos ha comentado es la primera causa que suponen los accidentes de tráfico. Se han valorado

con arreglo al parque de vehículos, que vienen a ser en nuestro país unos 25 M. Estos accidentes suponen 39/10.000 vehículos, y 2 muertes por 10.000 vehículos, con 54 muertes por mil accidentes y heridos 1,5 por accidente.

Se ha de destacar el papel que juega el alcohol sobre este tipo de accidentes sobre todo en adolescentes, en las encuestas muestran que conducen bebidos el 16 % y otro 14 % habían bebido en exceso cuando conducen sobretodo los fines de semana, y el 43 % se han subido a un coche en alguna ocasión cuando el conductor estaba bebido. En 55.000 muertes por accidente recogidas en la Región Europea, en una cuarta parte de las mismas se atribuye al consumo excesivo de alcohol.

La conferencia del Prof. Casado es del mayor interés y actualidad por lo que merece la mayor concienciación y difusión de la misma por ser un tema tan relevante y trascendental por las muertes evitables y secuelas que de él se derivan, por lo que le felicito encarecidamente.

Prof. Alonso-Fernández

Felicita al doctor Enrique Casado por su comunicación, de un gran nivel sistemático y docente. Su aportación se refiere a los aspectos psíquicos de los niños accidentados, distribuidos en víctimas del accidente, directas e indirectas, a tenor de que su reacción personal alterada haya sido producida por un impacto directo (la vivencia del accidente como un trauma o un estrés agudo o la repercusión psíquica de la lesión corporal) o indirecto (a través de la actitud y del comportamiento de sus padres u otros adultos próximos o de la modificación de la vida familiar impuesta por las consecuencias del accidente).

Si bien hoy está de moda en la psiquiatría catalogar como un síndrome de estrés postraumático las alteraciones psíquicas reactivas persistentes, su seguimiento clínico a través de la modificación de la personalidad resulta muchas veces el trámite comprensivo imprescindible, sobre todo cuando se trata de niños.

El niño afectado por un accidente de cierta envergadura suele ofrecer durante cierto tiempo una personalidad inhibida o bloqueada. La salida natural del bloqueo emocional se distribuye entre la ansiedad teñida de miedos y fobias, la conducta violenta

y el aislamiento afectivo algunas veces asociado con sentimiento de culpa.

Rompe el doctor Alonso-Fernández una lanza a favor de estudiar y tratar al niño accidentado a la luz la medicina biográfica, tanto en sus causas como en sus consecuencias. Hay accidentes que están tan protagonizados por los rasgos de la personalidad previa del niño, que deben considerarse como sucesos *intrabiográficos*, por ejemplo los provocados por su inquietud psicomotora o por el consumo de alcohol o de otras drogas. En cambio, los incluidos por el azar o por el comportamiento de otras personas se insertan en su vida como acontecimientos *extrabiográficos*.

Y en atención a las consecuencias del accidente, la biografía del niño puede presentar desde entonces una ruptura, un acodamiento o una mutación de grado diverso, en cualquier caso un brusco cambio que la segmenta en un antes y un después. La puesta en relación de sentido entre cómo el niño es ahora y cómo era antes facilita extraordinariamente la comprensión de su alteración psíquica y aporta la base para aplicarle el tratamiento adecuado.

**HACIA UNA TEORÍA UNIFICADA
DE LAS FUERZAS BÁSICAS DEL UNIVERSO
(«LA TEORÍA DEL TODO»)**

***TOWARDS AN UNIFIED THEORY
OF THE UNIVERSE BASIC FORCES
(«THE EVERYTHING THEORY»)***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ AGUILAR PERIS

Académico de Número

Resumen

Los mejores físicos teóricos han realizado numerosos intentos para unificar todas las fuerzas básicas de la naturaleza. En 1863 Maxwell unificó la electricidad, el magnetismo y la luz con sus famosas ecuaciones. Cien años después se consiguió la fusión de la fuerza EM con la interacción débil y en 1973 se construyó un puente teórico entre la fuerza electrodébil y la interacción fuerte que se llamó Teoría de la Gran Unificación (TGU), la cual espera revalidarse experimentalmente con el colisionador LHC en construcción del CERN. La etapa definitiva sería la «teoría del todo» que incluye la gravitación en la TGU. Sólo la llamada teoría de las (super)cuerdas es una buena candidata para vencer la incompatibilidad de la mecánica cuántica y la relatividad general, pero hasta ahora no hay pruebas experimentales.

Abstract

Numerous efforts have been made in order to unify all the basic forces in nature. In 1867 the fusion of electromagnetic and weak forces was obtained and in 1973 a theoretical bridge between the electroweak and the strong forces have been constructed. This theory is waiting for experimental proofs in the CERN large hadron collider. The last stage would be «the everything theory», which includes the gravitational force. Only the so called superstring theory is a good candidate to overcome the incompatibility of the

quantum mechanics and the general relativity, but this theory is not already achieved.

1. INTERACCIÓN GRAVITATORIA

La síntesis de los movimientos celestes y terrestres fue formulada por Newton en 1687 y publicada en su libro « Los principios matemáticos de la filosofía natural». Con su ley de gravitación universal, la caída de los graves («la famosa manzana»), las mareas de los océanos y las órbitas de los astros son aspectos distintos de la misma fuerza gravitatoria, siempre atractiva, proporcional al producto de las masas implicadas y en razón inversa al cuadrado de la distancia que les separa. Por tanto, de alcance infinito.

Newton nunca entendió la causa de las acciones gravitatorias a distancia . En su libro afirma: «*hypotheses non fingo*» (no formulo hipótesis). Muchos años después (1915), A. Einstein en su teoría de la relatividad general afirmó que la gravitación de Newton podía reemplazarse por una geometría espacial: la masa curva el espacio y la gravedad no es más que la aceleración de los objetos que se mueven en el tiempo a través de la curvatura espacial. A pesar de todo, los técnicos de la NASA siguen utilizando las leyes de Newton para poner en órbita las naves espaciales. La relatividad de Einstein sólo es importante para velocidades muy superiores.

La interacción gravitatoria es la más débil de las fuerzas de la naturaleza . Es tan débil que no la apreciaríamos si no fuera porque siempre es atractiva y actúa a grandes distancias. Para el hombre es la fuerza más familiar debido a que vivimos sobre un objeto de gran masa, la Tierra. En cambio, no desempeña ningún papel en los núcleos atómicos, que como veremos, están regidos por otras fuerzas.

2. INTERACCIÓN ELECTROMAGNÉTICA

Un nuevo proceso de unificación se inició en 1820 cuando el físico danés Ch. Oersted descubre que la aguja magnética de una brújula cambiaba de posición al paso de una corriente eléctrica variable en sus proximidades. Era la primera interacción, largo tiempo esperada por los científicos entre electricidad y magnetismo. Poco

después, el físico inglés M. Faraday piensa que si la corriente eléctrica variable crea un campo magnético a su alrededor se cumpliría igualmente, por simetría, que un imán en movimiento debía ocasionar una corriente eléctrica en una espira conductora. Así descubrió la corriente de inducción, base de las dinamos y motores eléctricos. Y lo que es más importante, comprueba que la electricidad y el magnetismo no existen nunca aisladamente. Por otra parte, como normalmente la materia del universo posee igual número de cargas positivas que negativas, las cargas eléctricas se neutralizan entre sí y sus efectos se anulan a grandes distancias. En cambio, dentro del núcleo la repulsión electrostática de dos protones es unas 10^{36} veces más intensa que la atracción gravitatoria entre las mismas partículas.

En 1873 el físico inglés J.C. Maxwell demuestra teóricamente que la electricidad y el magnetismo son manifestaciones distintas de una misma propiedad, la carga eléctrica, y formula un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales que son la base fundamental de las interacciones electromagnéticas (EM) y su propagación en el espacio y en el tiempo. En ellas se incluye la luz que, según Maxwell, se comporta también como un campo EM. Las ecuaciones de Maxwell son uno de los logros científicos más importantes de la física.

En 1888 el físico alemán H. Hertz, mediante un circuito eléctrico de chispas que producía ondas EM de longitud de onda de varios metros, confirmó experimentalmente las ecuaciones de Maxwell. Su primera aplicación, realizada por el inventor italiano G. Marconi, fue el envío de un mensaje por ondas EM a través del Atlántico: la telegrafía sin hilos. Otras aplicaciones incluyen hoy a los rayos gamma, los rayos X, las microondas, las ondas de la radio, etc, que abrieron la puerta a múltiples técnicas sanitarias, industriales y de comunicación.

La unificación que esta teoría introdujo en el campo de la física alcanzó tal resonancia que llegó a considerarse a finales del siglo XIX que la descripción física del universo estaba completa. Esta predicción fracasó estrepitosamente. En 1900 Planck inicia la teoría de los cuantos y en 1905 Einstein publica su teoría de la relatividad especial.

Con estas nuevas teorías, las ondas EM adquieren también la naturaleza corpuscular y la teoría de Maxwell se convierte en la *electrodinámica cuántica* (EDQ), una de las teorías más completas de

la física actual. Según la EDQ, la partícula portadora asociada a la onda EM es el *fotón*. Esta dualidad onda-partícula proporciona una visión importante sobre la naturaleza de la fuerza EM. Cuando dos electrones se repelen eléctricamente entre sí, desde el punto de vista de la EDQ, el proceso puede considerarse, no como una fuerza ejercida a distancia entre los dos electrones, sino como el intercambio no instantáneo de un fotón o cuanto de la fuerza EM, que virtualmente pasa de un electrón a otro.

Esta versión cuántica y relativista de las ecuaciones de Maxwell se extiende así al mundo subatómico especialmente a altas energías, permitiendo el descubrimiento de dos nuevas interacciones o fuerzas básicas: la nuclear débil y la nuclear fuerte.

3. UNIFICACIÓN ELECTRODÉBIL

Las fuerzas débil y fuerte poseen un alcance tan pequeño que su descubrimiento tuvo que esperar a la puesta en marcha de aceleradores de partículas de muy alta energía. Es simplemente accidental el hecho de que nuestra vida a una escala media de un metro aprecie mejor las fuerzas gravitatoria y EM, las juzgue más importantes y fueran descubiertas mucho antes.

La fuerza débil se manifiesta en el interior de los núcleos. Es la única responsable de la emisión radiactiva beta: un neutrón se transforma en un protón, emitiendo un electrón y una partícula sin masa ni carga llamada neutrino. También interviene en el interior del Sol transformando el hidrógeno en helio (más dos neutrinos) y dando lugar a la radiación de luz y calor que alcanza la Tierra. Sin la fuerza nuclear débil, la oscuridad del sistema solar sería total, la temperatura en la tierra próxima al cero absoluto y la vida imposible.

En la primera teoría de esta fuerza desarrollada por E. Fermi, éste suponía que el portador de la fuerza débil era el fotón, de masa nula. Estudios posteriores realizados por M. Gell-Mann y R. Feynman en 1958 demostraron que el alcance de la interacción depende en razón inversa de la masa del portador; si ésta es nula, el alcance debe ser infinito. Como la fuerza débil es de alcance muy corto (1fm/1000), el portador debía ser muy masivo al menos para muy altas energías.

Del mismo modo que Maxwell había unificado la electricidad, el

magnetismo y la luz unos cien años antes, los físicos teóricos Weinberg, Glashow y Salam en 1967 elaboraron una teoría que unificaba las fuerzas EM y débil a la que llamaron electrodébil. Además del fotón de masa cero, portador de la fuerza EM propusieron otras tres partículas mediadoras de la fuerza electrodébil entre quarks, neutrinos y electrones que llamaron W^+ , W^- y Z^0 , de masas próximas a cien veces la masa del protón ($1\text{GeV}/c^2$). En 1979 los investigadores mencionados recibieron el Premio Nobel de física por su predicción teórica. Los miembros del jurado de Estocolmo «se jugaron» con esta concesión, pues normalmente el premio no se concede a una predicción teórica hasta su confirmación experimental. Sin embargo, todo terminó bien. Esta teoría fue comprobada en 1983 en el CERN por el físico italiano C. Rubbia, y el holandés S. Van der Meer. Utilizando haces protón-antiprotón en un colisionador de alta energía detectaron las partículas W y Z con masas muy próximas a las predicciones realizadas. Ambos compartieron el PN de física 1984.

4. SÍNTESIS ELECTRONUCLEAR

En 1932 el físico inglés Chadwick descubre el neutrón sin carga, como compañero del protón en los núcleos atómicos. Para explicar la estabilidad de los núcleos era necesaria la presencia de una fuerza que impidiera la repulsión electrostática de los protones. Así se postuló la **fuerza nuclear fuerte** que mantiene unidos todos los componentes del núcleo.

En 1963 el físico estadounidense Gell-Mann formalizó el modelo estándar, según el cual, los protones y los neutrones están formados por quarks. Después de un laborioso trabajo matemático se llegó a la conclusión que la interacción fuerte era transmitida por una partícula llamada *gluón* (del inglés *glue*, pegar), capaz de unir los quarks entre sí y los protones con los neutrones con una propiedad curiosa. Su intensidad crece cuando las partículas que une tienden a separarse y así, «vuelven al redil»; por el contrario, su intensidad disminuye cuando están muy próximas, pues de este modo se evita también su colapso. Estas razones explica por qué no existen quarks libres en el universo. Fueron confinados dentro de los protones y neutrones poco después del Big-Bang.

La propiedad que permite a un quark «sentir» la influencia del

gluón, emitido por otro quark, recibe el nombre de «color», semejante a la carga de los electrones, aunque nada tiene que ver con los colores reales. Hoy se admite la existencia de ocho tipos de gluones que pueden tomar uno de los tres estados «rojo», «verde» y «azul». La receta para el protón y el neutrón consiste en tomar un quark de cada color. La suma de los tres colores se anula, del mismo modo que en la visión real del ojo se obtiene el «blanco». Metafóricamente podríamos decir que el protón y el neutrón son «blancos». Por todo ello, esta teoría se llama «*cromodinámica cuántica*» (CDQ). La existencia real de los gluones fue confirmada en el laboratorio DESY, Hamburgo.

Existen varias razones a favor de la síntesis electrodébil más nuclear fuerte, llamada también *electronuclear* o *teoría de la gran unificación* (TGU):

a) La fuerza nuclear fuerte es menos intensa a altas energías, precisamente cuando las fuerzas EM y débiles son más intensas. Para cierta energía muy alta («energía de la gran unificación»), las tres interacciones poseen la misma intensidad y pueden considerarse como aspectos distintos de una sola fuerza. A bajas energías existen algunas diferencias.

b) Los electrones (de la fuerza EM), los neutrinos (f. débil) y los quarks (f. fuerte) son *fermiones*, es decir, obedecen la estadística de Fermi-Dirac y cumplen el principio de exclusión de Pauli, según el cual dos fermiones no pueden ocupar al mismo tiempo un determinado estado cuántico. Su espín o momento cinético intrínseco es en todos los casos $1/2$ (unidades $h/2\pi$).

c) Las correspondientes partículas mediadoras, es decir, el fotón, las partículas W y Z y los gluones son todas *bosones*, es decir, obedecen la estadística de Bose – Einstein y no cumplen el principio de exclusión de Pauli. Por tanto, no hay límite alguno en el número de bosones susceptibles de ocupar simultáneamente cualquier estado cuántico. Su espín en todos los casos es un número entero igual a 1 (para todos los bosones citados e igual a 2 para el gravitón o quantum de las ondas gravitacionales).

Una predicción de la TGU a baja energía y que por ello podría comprobarse es la siguiente. En general, toda la materia del universo, debe ser inestable, pues sólo así podría explicarse su aparición después del Big- Bang a partir de energía, siguiendo un proceso inverso al de la desintegración. Por tanto, la partícula más estable

del universo, el protón, debe cumplir esta norma. Según la TGU, al menos un protón de cada 10^{30} protones debe desintegrarse en un año. Experimentando en piscinas subterráneas que contienen miles de toneladas de agua pura, equivalentes a 10^{31} protones, debían desintegrarse 10 protones por año. Hasta la fecha el resultado es cero. Sólo queda un consuelo. Para el hombre es importante la larga vida de los protones, pues la radiación gamma que se emitiría en la desintegración de estas partículas si su vida media fuera más corta, destruiría los tejidos ricos en agua (y, por tanto, en protones) de la mayor parte de los seres vivos. En cambio, si la vida media es mayor de 10^{32} protones, el ser humano se salva, pero la TGU no se cumpliría.

Los físicos de partículas elementales esperan con ansiedad la puesta en marcha del supercolisionador LHC de 14 TeV del CERN (prevista para 2007) para poder comprobar si la TGU cumple sus predicciones básicas para altas energías.

5. LA UNIFICACIÓN GLOBAL (*TEORÍA DEL TODO*)

Durante muchos años de su vida, el gran sueño de Einstein fue unificar el electromagnetismo con la gravitación según la relatividad general (no se conocían todavía las fuerzas nucleares). Einstein no tenía fe alguna en la mecánica cuántica (a pesar de que utilizó la hipótesis de Planck para demostrar la naturaleza corpuscular de la luz) y sus esfuerzos a favor de esta unificación fueron vanos. Todavía hoy, cuando se intenta aplicar a la gravitación las mismas formulaciones que permitieron cuantificar las restantes fuerzas, resultan todo tipo de incoherencias.

Hoy vivimos en un universo frío y aparentemente, cuatro fuerzas distintas actúan sobre la materia. Al menos, por una razón cosmológica, inmediatamente después del Big-Bang, cuando el universo era muy joven y estaba a una temperatura elevadísima, toda la materia tenía un origen común, todas las partículas parecían iguales, y por tanto, debió existir una sola «superfuerza». Una «teoría del todo» (TDT) debe explicar como a medida que el universo se expansionaba, y por tanto, se enfriaba, se rompió aquella gran simetría y la superfuerza se descompuso en etapas sucesivas, dando lugar a las fuerzas básicas.

En estas transiciones del universo se admite que los mediadores

W y Z de la fuerza débil adquirieron su masa al asociarse con otra partícula misteriosa, la *partícula de Higgs*, (por el físico británico Peter Higgs). Por su carácter fugitivo algunos le llamaron «la pimpinela escarlata» de las partículas elementales, la única que falta descubrir en el modelo estándar. Realmente la masa de toda partícula sería el resultado de su mayor o menor interacción con la partícula de Higgs que crea a su alrededor un campo que llena incluso el vacío (campo de Higgs).

En 1984 los científicos Swartz y Green, ante la imposibilidad de cuantizar el campo gravitatorio, resucitaron una «teoría de cuerdas», postulada veinte años antes para describir la interacción fuerte, pero que entonces no tuvo éxito. Según este modelo, las partículas elementales se comportan como objetos filiformes o «cuerdas» de tamaño minúsculo. Inicialmente se admitió que su longitud sería la más pequeña posible para un físico, «la longitud de Planck», 10^{-35} m. Recientemente, en la llamada teoría de las «supercuerdas» se acepta una dimensión mucho mayor, del orden 10^{-18} m, con lo cual el modelo podría estudiarse con los colisionadores del futuro.

Estas cuerdas (abiertas o cerradas) pueden vibrar y con sus infinitas «notas» o modos de vibración (como las cuerdas de un violín), simular las propiedades de todas las partículas elementales, incluidos los gravitones, con lo cual, se consigue un escenario en el que la gravitación estaría en pie de igualdad con las restantes interacciones.

Un problema no pequeño es que este modelo exige un espacio-tiempo de diez dimensiones en el cual pueden evolucionar las cuerdas. Sus creadores sugieren que sólo podemos ver tres dimensiones espaciales y una temporal en un espacio bastante plano, mientras que las otras seis dimensiones suplementarias está curvadas en un espacio muy pequeño y, por tanto, imposibles de detectar.

Además para incluir todas las partículas conocidas, éstas deben tener un compañero «supersimétrico» (de aquí el nombre de «supercuerdas»), de propiedades semejantes, excepto el espín y la masa, que serían distintos.

Este modelo es hoy el único que incluye en el mismo «campus» la mecánica cuántica que describe las partículas elementales y la relatividad general de Einstein que rige los fenómenos gravitatorios del universo hasta sus mayores galaxias, es decir, la física del microcosmos y del macrocosmos. Es pues, un buen candidato a la teoría del todo, pero el modelo es tan complejo que algunos físicos

teóricos opinan que si no aparecen pruebas positivas en el futuro supercolisionador, capaz de explorar partículas de energía superior a 1 TeV, habrá que ir pensando que las cuerdas y supercuerdas no son más que ciencia-ficción.

De momento creo que es bueno no olvidar la conocida frase de Shakespeare en su famosa tragedia «Hamlet»:

«Existen realmente, Horacio, muchas más cosas que ocurren en los cielos y en la tierra de las que se sueñan en tu filosofía».

(«Hamlet», acto I, escena V, SHAKESPEARE)

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. ÁLVAREZ, L. (2003): «Mirando al futuro». *Rev. E. Física*, 17: 3, 48-54.
2. ANTONIADIS, I. (2003): «Les cordes à l'heure des preuves». *Courrier CERN* jul, 21-26.
3. GELL-MANN, M. (1995): «El quark y el jaguar». *Tusquets*, 195-232.
4. HAWKING, S. (1988): «Historia del tiempo». *Crítica*, 93-113.
5. MAKROMATOS, N. (2002): «Gravitation quantique». *Courrier CERN*, 42, Sep, 23-28.
6. PULLMAN, B. (1998): «The atom in the history». *Oxford Press*, 344-353.
7. SCIENCES ET AVENIR (1999): «La théorie de tout». *Hors serie*, 42-98.
8. SUSSKIND, L. (2003): «Superstrings». *Physics World*, Nov, 29-35.
9. VELTMAN, M. (2003): «Elementary particles» *Courrier CERN*, Oct, 52-53.
10. YNDURAIN, F. (2003): «La física del siglo XXI» *Ed. S. del Campo, Instituto de España*, 115-140.

INTERVENCIONES

Prof. Domínguez Carmona

Debo felicitar al Prof. Aguilar por su Conferencia de esta tarde. Todos conocemos la importancia de las técnicas físicas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y el papel de los agentes físicos en la génesis de numerosas enfermedades; pero la disertación del Prof. Aguilar aún más importantemente, despliega ante nosotros el estudio de las fuerzas que gobiernan el Universo; este despliegue pudiera parecer que solo tiene una remota relación con la Medici-

na, pero no es así, sino que da profundidad a ésta, situando a la Salud y a la Enfermedad como parte de una visión cosmológica del hombre. Las moléculas de nuestro cuerpo son concreciones de moléculas, las cuales se asocian y reaccionan dando lugar a la biología la cual permite la vida de relación y con ella la psicología, la psiquiatría y la sociología. Gracias Prof. Aguilar por esta enseñanza.

Descendiendo al nivel de la praxis desearía saber su opinión sobre el hecho reflejado en los medios de comunicación de los enterramientos de las líneas de alta tensión. Considero una magnífica medida para evitar los accidentes por electrocución, caídas de cables y torretas, y sobre todo para corregir el impacto paisajístico; no creo sin embargo que el enterramiento suprima los campos magnéticos y con ello sus posibles y pretendidos efectos sobre el hombre.

Prof. Campos Muñoz

Sr. Presidente, Sres. Académicos, tomo la palabra en esta sesión para expresar al Prof. Aguilar mi felicitación y mi gratitud, en primer lugar, por haber traído al debate académico este tema y, en segundo lugar, por haber expuesto un problema tan complejo de un modo tan sencillo y tan claro. He dicho en varias ocasiones que, a mi modo de ver, las Academias son lugares para el encuentro de los distintos saberes y para el enriquecimiento mutuo de los mismos. Desde que leí a Ortega, hace muchos años, tengo muy presente su definición de cultura y la necesidad de aplicarla a cada una de nuestras respectivas actividades. Decía Ortega que la cultura es el repertorio de ideas que hace al hombre comprender el mundo en el que vive. Pues bien sin entender los fundamentos elementales de la física, de las fuerzas que explican el sustrato de nuestra realidad material y de su interrelación es, sin duda muy difícil explicar, en nuestro ámbito, las bases de nuestra propia corporeidad o de nuestra propia incardinación en el mundo. La física teórica, que ha cambiado nuestra imagen del mundo en el siglo XX goza, en general, de una extraordinaria popularidad, encontrándose los ensayos y los libros de divulgación de dicha materia, entre los de más éxito editorial en este ámbito. Aunque he intentado aproximarme a ellos con cierta frecuencia por lo dicho con anterioridad, debo decir que nun-

ca he encontrado una explicación tan clara, tan sencilla y tan sintético como la que acabo de oír esta tarde. Creo, sinceramente, que no se puede decir más en menos tiempo y he querido por eso levantarme para expresarlo y agradecerlo públicamente. Finalmente y en relación con el mundo de la medicina, interés último de esta academia, quisiera preguntar al Prof. Aguilar cual cree que podrá ser la incidencia en la patología de las fuerzas nucleares que nos ha descrito, y de las partículas elementales sobre las que ejercen su influencia.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Dos magníficas ponencias hemos escuchado hoy, de gran base científica ambas. En primer lugar, felicitar al Prof. Casado de Frías; ha intervenido glosando la importancia de tres grandes factores, que son la Humanidad, la Naturaleza, el Hombre, etc..., valorando, por ejemplo, los grandes costes de muchos problemas. la gran frecuencia con que se dan estos llamados accidentes, todas estas alteraciones me han conmovido en el sentido, y me ha parecido útil que en nuestra Academia analizáramos y levantáramos la voz en relación con estos accidentes. Debe la Academia hacerse eco, después de oír al Prof. Casado de Frías, debe asumir la responsabilidad y hacer una reflexión sobre esos accidentes, su relación con el tráfico, con la vida en la sociedad, en las ciudades... He vuelto a oír en esta magnífica conferencia sobre los efectos del alcohol en relación a los accidentes.

Respecto a la conferencia del Prof. Aguilar Peris, le felicito porque nos ha estimulado el esfuerzo por entender todas esas cuestiones, la ley de gravitación y sus consecuencias, los estudios de electromagnetismo, las fuerzas débiles, fuerzas nucleares, que tienen una gran importancia en la mecánica etiopatogénica de muchas cuestiones del hombre sano y del hombre enfermo, en los aspectos de la biología humana y animal. Te felicito muy vivamente por habernos recordado muchos aspectos de la biología general y de la bioquímica.

Gracias por vuestras magníficas conferencias.

Se levanta la sesión.

SESIÓN ACADÉMICA

DÍA 30 DE MARZO DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**CONSIDERACIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN
DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA**

***CONSIDERATIONS ON THE EVOLUTION
OF THE ELECTROCARDIOGRAPHY***

Por el Excmo. Sr. D. CARLOS ZURITA DELGADO

Académico Correspondiente Honorario

**ARTHROSCOPY:
THE CATALYST FOR MINIMALLY INVASIVE
SURGERY**

Por el Prof. Dr. D. ROBERT W. JACKSON

Académico Correspondiente Extranjero

LAUDATIO
DEL EXCMO. SR. D. CARLOS ZURITA DELGADO

Por el Excmo. Sr. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

Académico de Número y Presidente de Honor

S.A.R. Doña Margarita de Borbón, Infanta de España,
Excmo Sr. Presidente,
Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores,

Me complace sobremanera asumir la presentación ante Ustedes, Señores Académicos, del Doctor D. Carlos Zurita Delgado, propuesta por la Junta de Gobierno, a Instancias de la Junta Directiva, para su nombramiento como Académico Correspondiente Honorario de esta Real Academia Nacional de Medicina.

Sin quebrantar, para nada, el rigor con que este tipo de presentaciones se viene haciendo, para exponer el currículum vitae del Académico Honorario electo, debo comenzar reconociendo que, en su condición de Miembro de la Familia de S.M. el Rey, rendimos, desde el comienzo, nuestra respetuosa consideración hacia su mujer, la Infanta Doña Margarita, por lo que representa al formar parte de la Familia Real, cuyo Patronazgo sobre esta Real Academia es la más honrosa de nuestras distinciones.

La personalidad humana del nuevo académico, su educación de lujo, su cordial humildad, su fidelidad a la Medicina y su solera médica, brillantemente mantenida por su padre, también académico, hasta su desaparición, hacen que su presentación no tenga ninguna dificultad y no necesite énfasis para evidenciar la satisfacción que tenemos de acogerle entre nosotros, para que trabaje en esta

Real Academia y podamos contar con sus ideas y su consejo en todo momento por su inteligencia y laboriosidad.

Carlos Zurita Delgado nació en Antequera (Málaga) el 9 de Octubre de 1943.

Ocioso es decir lo que esta ciudad representa en la estimación de cuantos la conocen que hablan sin cesar de sus parajes y sus cuevas. Con las cosas grandes hay que dar paso a todo. Si el corazón te llama hay que seguirle; si te habla hay que escucharle. A veces, lo que para muchos es el comienzo de la obscuridad, para gentes muy sensibles representa el despertar de la aurora.

El Parador de Antequera es el pórtico de la luz, como dice Ansón. Además de la luz física, Antequera tiene una luz histórica que trasciende del pueblo a los hombres. Recogiendo palabras del citado Ansón: «Parece como si el hombre, desde siempre, hubiera elegido este lugar prodigioso para la vida serena, para el largo paseo, para las apretadas manos, para el amor profundo y sosegado».

Puede decirse también que la ciudad, inspirada hace tantos siglos es, antes que nada, un espíritu y una forma de entender la vida.

Los antecedentes del nuevo Académico Honorario, en relación con sus estudios, son muy concluyentes: Hizo el Bachillerato en el Instituto de Enseñanza Media Aguilar Eslava de Cabra (Córdoba), consiguiendo 21 Matriculas de Honor, y 20 Sobresalientes. Esto pone de manifiesto una manera de ser científica y cultural que tenía ya sus bases muy sólidas cuando era un adolescente.

Esta inercia se consolida durante los estudios de Medicina en Sevilla, donde se licencia, en 1967, con 14 Matrículas de Honor y 12 Sobresalientes.

Como suele ocurrir, un estudiante con este expediente académico suele ser candidato a la oposición para el Premio Extraordinario de la Licenciatura, que, naturalmente obtuvo, como el número uno. Nuestro nuevo académico es de los que saben que se empieza a subir cuando se ha alcanzado la cumbre de la montaña.

Por ser el mejor expediente académico de su promoción, obtuvo también el Premio Universitario instituido por la Real Maestranza de Caballería de Sevilla. Además, le fue otorgado el Premio del Ayuntamiento de esa ciudad.

Como, por otro lado, este Expediente Académico fue el mejor de las tres Facultades de Medicina Andaluzas (Sevilla, Granada y Cádiz) se le concedió el Premio, creado a dicho efecto por el Capítulo de Extremadura, Andalucía y Murcia del American College of Che-

st Physicians. Brillante época de la vida de Zurita, que seguramente le ofreció sueños que han llegado a ser realidades gozosas.

Elige nuestro nuevo académico, para doctorarse una de las Universidades más antiguas y prestigiosas de Europa, la de Bolonia y, así, acudiendo a un concurso nacional de méritos, es becado para doctorarse en el Real Colegio de San Clemente de los Españoles en Bolonia, en cuya universidad, después de dos años de estudios consigue el Premio Extraordinario del Doctorado. Nadie ignora el prestigio que este Colegio de San Clemente tiene en todas partes y de manera particular en España ya que una gran parte de eminentes médicos universitarios han hecho sus estudios en él. Otro tanto puede decirse del elenco de profesores universitarios de Derecho que estudiaron en este Colegio, cuyos ex-alumnos guardan entre sí gran solidaridad y mantienen relaciones institucionales con un orgullo especial, basado en la conciencia coléctica del rigor académico y profesional que infunde la Institución a todos sus alumnos. Además de este rigor académico y profesional, que comparto, porque he tenido muchos amigos en esa Casa, siempre he admirado la forma singular de tratar la verdad y la belleza de la vida: no como una forma poderosa sino como un murmullo suave, persuasivo.

El Dr. Zurita es especialista en Aparato Circulatorio y Respiratorio y, además, Diplomado en Sanidad. Fue becado para realizar cursos de Perfeccionamiento en el Instituto Forlanini de Roma, que ha gozado siempre de enorme influencia y prestigio en el mundo de estas especialidades. También estuvo en el Episcopal Hospital de Houston (Texas) con Cooly, así como en el Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina). Puede verse que nuestro Académico Electo ha sido hombre de intranquilidad formativa y que siempre supo elegir centros de elevado prestigio y eficacia en el entrenamiento de especialistas del Tórax. En Buenos Aires estuvo 8 meses con Liotta y Olivieri.

Esta formación polivalente en cuanto a Escuelas españolas, italianas y americanas, constituye una buena medida para el conocimiento profundo y serio de la especialidad elegida.

El resultado natural de tal entrenamiento fue, que fue nombrado Profesor Jefe de Servicio de la Escuela Nacional de las Enfermedades del Tórax, tras la Oposición oportuna, desde 1971, lugar donde ha cuajado de manera especial su vocación docente y de experto en enfermedades del Tórax.

El Dr. Zurita es, asimismo, Representante para España de la Aca-

demia Internacional del American College of Chest Physicians, otra de las instituciones de gran prestigio universal en estas materias.

Ha sido también requerido por diversas Academias a las que pertenece, que han sabido reconocer en Zurita cuanto tiene de gran médico, profesor y, sobre todo de caballero. Si todo hombre es, de hecho una persona, no de todos decimos que son una personalidad. La persona es el sustrato metafísico; la personalidad, una realización moral; la persona es don de la naturaleza, la personalidad es un logro del esfuerzo; un ideal que en la vida nunca se alcanza con plenitud.

Es académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Oviedo y de la Real Academia de Medicina de Granada, de la de Bellas Letras y Arte.

Entre los reconocimientos extranjeros al Dr. Zurita, figura el nombramiento como Miembro de Honor de la Sociedad Médica Argentina, de la Sociedad Americana de Quimioterapia de la Tuberculosis, que ahora tiene un gran protagonismo en todas partes. Así, en la Federación Europea de Academias Nacionales de Medicina se ha tratado el problema de la resistencia a la quimioterapia de la tuberculosis en amplias zonas, lo que constituye un grave riesgo toda vez que la asociación de esta enfermedad a otras que suponen una gran disminución de las defensas inmunobiológicas, hace de la tuberculosis una enfermedad que ha cobrado un triste protagonismo en la actualidad, lo que supone una grave preocupación universal.

El Dr. Zurita encaja perfectamente en las características fundamentales de la mentalidad académica, que son el espíritu de debate y la necesidad de orientarse hacia el exterior, infundiendo saber y cultura a la Sociedad.

Con aquellos que vienen a aprender con nosotros, podemos darles grandes muestras de amor pero no nuestros pensamientos, porque ellos tienen sus propios pensamientos.

La amplia personalidad del Dr. Zurita le hacen preocuparse de otras actividades que no son de la concreta materia de su trabajo. Así, es Miembro Permanente de la Asociación Española de Derecho Médico, que cada vez tiene más actividad, no solamente por los problemas de la Eutanasia, la Malpractice o negligencia profesional, el aborto, etc., ya conocidos por su cotidianidad, sino por los avances tecnológicos en la Genética, la utilización de embriones, etc., que cada vez plantean más problemas jurídicos, amén de los correspondientes a la Ética y la Moral de los médicos.

Las Reales Academias tienen capacidad de percibir los grandes objetivos y horizontes. No son, solamente un almacén de Ciencia y Cultura para la memoria viva y continuada de los pueblos, sino también fuente de iluminación de las cosas actuales, con tanta capacidad de análisis y de concreción, como de protección contra sectarismos o modas ruidosas y urgentes.

Con los que contactan con nosotros podemos esforzarnos en ser como ellos, pero no intentemos hacerlos a ellos como nosotros.

Hay que dar con alegría y esta alegría muchas veces es nuestra recompensa.

Destacan temas en su *curriculum vitae* sobre cayado aórtico, anfetaminas, tuberculosis pulmonar, microelectrocardiografía, arteriosclerosis, vectocardiograma en el infarto, protección del miocardio, hormonas cardíacas, cloronfenicol, aguas medicinales, etc. Hay un homenaje a Rodrigo Fernández de Santaella, fundador de la Universidad de Sevilla, que está también en su haber.

Como temas, también muy relevantes, constan: Estimulación electrónica; bloqueos experimentales; telemicroradiografía, diagnósticos electrocardiográficos, telemedicina rural, telecomunicaciones rurales y tabaco.

Nuestro beneficiario es autor de numerosos trabajos y publicaciones médicas, así como de varios libros, aparte de los puntos de referencia tocados.

Ha sido organizador y ponente de numerosos cursos, conferencias, mesas redondas y congresos de la especialidad. Por su preparación y experiencia en la organización de actividades médicas y problemas sanitarios, Zurita es requerido para estas funciones, dado que además su intranquilidad intelectual abarca amplias zonas que son muchas veces copartícipes de las materias propiamente médicas. En esto es consecuente con el hecho de que la Academia es institución obligada a intentar que la sociedad se beneficie de los saberes y el buen juicio de aquellos que, por su autoridad intelectual y moral son respetados por los ciudadanos. Constituyen, realmente la voz serena de la experiencia, que, incidiendo sobre las cuestiones actuales, puede iluminarlas desde un horizonte distinto.

Es Presidente de Honor de la Fundación Duques de Soria, que, obviamente está en relación permanente con los Duques, que constituyen su inspiración, su motor y su razón de ser. Tanto la Infanta, Doña Margarita, como el Duque de Soria constituyen un símbolo presente en una gran parte de actividades culturales, de beneficen-

cia, de la sociedad, de relaciones humanas y, por lo que a esta Real Academia se refiere, son también expresión simbólica de lo que la Casa Real representa para nosotros desde hace más de dos siglos y medio.

Desde aquí, desde la Academia, se pueden analizar las coyunturas temporales y tratar de encontrar en ellas más lo permanente que lo efímero, más lo importante que lo apresurado.

El Dr. Zurita es Presidente de Honor de la Federación Española de Amigos de los Museos y, además, Presidente Ejecutivo de la Fundación de Amigos del Museo del Prado. Creo que ambos títulos avalan no solamente la sensibilidad de nuestro nuevo Académico para el arte, en el más selecto de los niveles, sino, sobre todo, su vocación de servir a la causa de la conservación y exposición de las mejores obras de arte de nuestra patria. Es bien sabido que la carta de presentación a cualquier visitante, en cualquier país, es la información de cuanta bibliografía concierne a sus museos, como exponente fundamental de su cultura. El Dr. Zurita es uno de los paladines españoles a este respecto. La razón está reforzada por el hecho de que es amante de la belleza, de la que se ha dicho es la imagen que se puede contemplar con los ojos cerrados o la sonata capaz de oírse con los oídos tapados.

Nada puede subrayar mejor la participación del Dr. Zurita en lo que concierne al desarrollo y reconocimiento de la causa y las cosas de España, que verle Miembro de la Asociación Internacional de Hispanistas por lo que nos sentimos orgullosos y tranquilos cuantos suspiramos porque el acercamiento y la comprensión hacia lo español, como lengua y cultura a lo largo de los tiempos sea una realidad presente y futura. En nuestro hombre se da el rasgo académico que representa el diálogo entre Ciencias y Humanidades, ya que hoy no se concibe la separación entre Ciencia y Cultura. No puede haber cultura si se desconocen las líneas del saber científico. La unidad del Conocimiento es una exigencia moral. La distancia entre Ciencias y Humanidades debe conducir a un diálogo permanente que ponga de manifiesto las relaciones íntimas entre ambas.

Asimismo, el Dr. Zurita es Miembro de la Junta de Patronato del Real Colegio de España en Bolonia. Nada tengo que añadir a lo que Bolonia ha representado como primera Universidad en Europa y la influencia que la solera y la perfección tienen en el destino de las Universidades, porque ello es bien sabido. En lo que concierne al Real Colegio de España en Bolonia, ha quedado dicho

anteriormente. Por mi parte, me siento orgulloso de la amistad que conservo con un montón de excolegiales bolonios, que han representado y representan una élite universitaria, social y política en España, siendo ellos mismos los que mantienen una comunidad de amistad y de prestigio en el campo de diferentes saberes. En la amistad todos los deseos, las esperanzas y las ideas son compartidos sin necesidad de hablar, sin palabras, en una alegría silenciosa. Nuestro nuevo académico es un gran enlace entre la Institución y la cultura españolas.

También participa en la relación de Bolonia con los EE.UU., a través de su condición de Miembro del Advisory Council of the Bolonia Center de la John Hopkins University (USA).

El Dr. Zurita ha participado como Miembro de diferentes Jurados y Tribunales para becas, premios, etc., por su extensa actividad en el mundo de la cultura, destacando su condición de Miembro del Jurado de los Premios Rey Jaime I de Medicina Clínica.

Nuestro nuevo académico sabe, muy bien que la Academia, para Scheiermacher no tiene ni enseñanza ni investigación, sino que es el lugar donde el docto pone en discusión el resultado de sus investigaciones. Los debates en la Academia deben ser del más alto nivel entre los colegas y pares.

Las Academias no son Altas Sociedades Científicas, aunque tienen muchos puntos de contacto con ellas. En éstas, la especialización de sus miembros, les hace colegas con diversos grados de cualificación, pero no son pares en la capacidad intelectual, sino colegas que tratan de esclarecer algún punto en concreto. La Academia, en cambio, frena una excesiva especialización, es más, busca que entre sus miembros haya importantes diferencias de saberes, aunque procure que todos los posean en el más alto grado de excelencia.

Por ellos, en la convivencia científica puede haber Universidades, Escuelas Superiores, Centros de alta investigación, Academias, Sociedades Científicas, Ateneos, etc., todos de utilidad pero con motivaciones variables.

El fortalecimiento de las Academias Nacionales ha conducido a la creación de una Federación de Academias Nacionales de Medicina e Instituciones similares de la Unión Europea, donde se tratan diferentes problemas relativos a la Salud Pública o a la Enseñanza en los espacios de la Unión para ser puestos en el conocimiento del Consejo de Europa, del Parlamento y del Gobierno de la Unión Europea.

Vas a entrar, Dr. Zurita, en una Comunidad donde, además de las cuestiones médicas sentirás dolor por el sufrimiento ajeno, placer por el gozo ajeno, donde no encontrarás obligación de enseñar, pero sí gran satisfacción y orgullo de hacerlo a la menor oportunidad, donde te va a obsesionar el hacer algo por los demás, pero vas a ejercitarte en controlar tus impulsos y dejar que la vida siga por los senderos que dicten el corazón y el talento de los demás, donde vas a bendecir a quienes te trajeron aquí, porque tienes asegurado respirar aire puro de ese que descansa después de haber ventilado y barrido todas las oscuras esquinas cargadas de malos recuerdos o tristezas. Aire que te deja respirar hondo y te da ganas de vivir. Ganas de escuchar conversaciones interesantes, conferencias llenas de creatividad y experiencia, lecciones de compañerismo silencioso, de humanismo permanente, de secretos comprendidos y protegidos, de ayudas incondicionales. ¿Es así suficiente para vivir más feliz?

Si no fuera así, procurad que el viento del cielo dance entre vosotros y traiga inspiraciones.

Deseo felicitar a Su Alteza Real, Doña Margarita, así como a su familia y hacer saber que todos nosotros en esta Real Academia Nacional de Medicina nos sentimos orgullosos del ingreso en ella de este ilustre y querido Dr. Zurita.

He dicho.

**CONSIDERACIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN
DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA**

***CONSIDERATIONS ON THE EVOLUTION
OF THE ELECTROCARDIOGRAPHY***

Por el Excmo. Sr. D. CARLOS ZURITA DELGADO

Académico Correspondiente Honorario

Alteza.

Excmo. Sr. Presidente.

Excmos. Sres. Académicos.

Excmos. e Ilmos. Sres.

Señoras y Señores.

Sean mis primeras palabras de agradecimiento y de recuerdo. De agradecimiento, en primer lugar, a esta Real Academia Nacional de Medicina y a sus ilustres miembros por el honor que me hacen al admitirme como Académico Correspondiente Honorario de esta Institución a la que siempre he venido a aprender, y que representa en España el más alto nivel de la profesión médica a la que todos pertenecemos. Agradecimiento que responde a la generosidad con la que me han tratado todos ustedes al considerar que mi trayectoria profesional de ya casi cuarenta años me hace acreedor a este honor que tanto valoro, y que personalizo hoy, naturalmente, en el Prof. Hipólito Durán, quien en tan entrañable laudatio ha hecho de mi modesta persona y que le agradezco en el alma.

Recuerdo que cuando en la Universidad de Bolonia presenté mi tesis doctoral sobre la Vectocardiografía en el infarto dorsal puro, la dediqué a mi madre que me enseñó a estudiar, a mi padre que

me enseñó a ser médico y a la que iba a ser mi esposa que comprendió, alentó y estimuló mi trabajo. Todo sigue válido hoy, así que reitero, treinta y tres años más tarde, dicha dedicatoria o dicho agradecimiento a mi madre, que felizmente nos acompaña esta tarde, y sigue como entonces siendo luz y guía, referente básico de mí y de mis hermanos. A mi esposa, que también lo hace hoy como siempre en esta andadura común ya de más de treinta años, en los que sigue comprendiendo, alentando y estimulando, no sólo mi trabajo, sino mi vida entera, extendiéndola ahora ya con ella a nuestros dos hijos, Alfonso y María, que colman nuestras ilusiones de vida compartida, y que dedique un especial recuerdo a la memoria de mi padre, el Doctor Carlos Zurita González-Vidarte, de quien heredé primero el respeto, luego la admiración y finalmente el amor por esta profesión que es parte inseparable de mi vida y de mi persona. Este recuerdo entrañable a mi padre, de quien tanto aprendí, es aquí y ahora doblemente vivo, porque él también fue admitido hace ya bastantes años como Académico Correspondiente Honorario de esta Real Academia Nacional de Medicina. La memoria de mi padre y la de todos mis maestros en la Facultad de Medicina de Sevilla, donde estudié mi carrera, la de los compañeros que han compartido el devenir de mi carrera profesional y la presencia de todos ustedes, Señores Académicos, me lleva desde aquí a reconocer lo enormemente honrado que me siento por ser médico, por pertenecer a esta profesión excepcional que nos enseña a practicar y a aplicar toda una serie de técnicas para ayudar a nuestros semejantes cuando más lo necesitan, cuando les falla algo tan esencial como la salud. La práctica de la medicina se nos descubre como una vía excepcional, no sólo para ayudar a los demás, sino también para ayudarnos a nosotros mismos a ser mejores, porque al ejercer la medicina se desarrolla el sentido de la compasión, la capacidad de percibir casi como propios los sentimientos de los demás en esos momentos en los que todos nos sentimos solos y débiles, en los que todos necesitamos confiar en alguien, y la confianza que los demás depositan en nosotros, bien lo sabemos, nos ata y nos compromete más que mil juramentos, obligándonos a responder hasta el límite de nuestra capacidad, de nuestras posibilidades, de nuestras fuerzas. Esta reflexión es especialmente adecuada en los durísimos momentos que vivimos, en los que tenemos tan reciente la enorme tragedia humana provocada por la masacre del pasado día 11 de marzo. La profesión médica y todas las profesiones sanitarias han dado un

ejemplo extraordinario como elemento más visible de ese sentimiento general de solidaridad que ha recorrido como una descarga eléctrica cada célula de nuestra sociedad. Sirva pues esta ocasión para rendir desde esta tribuna de la Real Academia Nacional de Medicina el más sentido, fraternal y cálido homenaje de admiración y de respeto a todos los médicos y profesionales de la salud que han dedicado, y que todavía siguen dedicando, sus mejores esfuerzos a atender a las víctimas del terrorismo salvaje que ha herido, una vez más, con aterradora inhumanidad, a la sociedad española. Me siento especialmente orgulloso de ser su compañero de profesión, y estoy seguro de que todos ustedes comparten conmigo este sentimiento.

Ahora, después de esta introducción por cuya extensión pido disculpas, paso a desarrollar el tema de mi intervención «Consideraciones sobre la evolución de la electrocardiografía».

Hipócrates, que vivió entre el 460 y el 375 a.C. es el primero en hablar del movimiento de la sangre, dictándonos que es un vaivén parecido al flujo y reflujo de la mar. Cincuenta años más tarde Aristóteles nos dice que el corazón es el órgano de los sentimientos y de las emociones; al fin y al cabo, sólo era un filósofo. Ya en el siglo I d.C., Plinio el Viejo, de nuevo un «amateur», nos habla también acerca del corazón afirmando que es el único órgano interno que la enfermedad no podría atacar y que no prolonga el sufrimiento de la vida. Finalmente, ya en el siglo II d.C., Galeno considera que en el ventrículo izquierdo se forma el espíritu vital por la unión de la sangre y el aire.

Tenemos que pasar ahora por los siglos oscuros para llegar al XVI, en el que nuestro compatriota Miguel Servet estudia Ciencias Naturales y Médicas publicando un libro sobre Teología en el que describe como la unión entre las cavidades del corazón no se establece a través del tabique central del mismo, sino que «un camino maravilloso conduce la sangre que corre dando un largo rodeo desde la derecha del corazón hasta los pulmones, donde es sometida a su acción y se hace roja, llegando en el momento de la dilatación llega a la cavidad izquierda del corazón». No se prestó demasiada importancia a esta publicación verdaderamente genial al figurar en un libro de Teología, y el autor, como todos ustedes saben, murió en la hoguera condenado por Calvino que lo consideró herético. Es pues, a William Harvey, que vive entre 1578 y 1657, a quien se considera el descubridor de la circulación de la sangre, siendo el primero que demuestra que el corazón trabaja como una bomba en

un libro de sólo 72 páginas. Tras él, en todo caso, la circulación sanguínea queda claramente establecida, comenzando la era de la medicina moderna. Pero de desconocen todavía las enfermedades cardiovasculares e incluso se niega su existencia. Seguíamos, pues, con la mentalidad de Plinio.

Los métodos diagnósticos no existen a excepción de la palpación del pulso, ya estudiada por la medicina china y árabe, y la perfusión del tórax estudiada por Avenbruger en 1761. Laennec descubre después, ya a comienzos del siglo XIX, la auscultación cardiaca mediante un cilindro de cartón seccionado más tarde por otro de madera al que llama estetoscopio, del griego, espirar el pecho. Más tarde Skoda es el primero en describir los ruidos y los soplos cardiacos. Pero en 1896 se produce por Röntgen el trascendental descubrimiento para toda la medicina y también para la cardiología, de los rayos X. Es ya en 1902 cuando Einthoven realiza el primer electrocardiograma, por lo que en 1924 le galardonaron con el Premio Nobel. La importancia del registro electrocardiográfico es sin duda lo que revolucionó el diagnóstico en la cardiología, que durante mucho tiempo se basaba únicamente en la clínica de exploración y radiología, y a la vez, fue la base para el inicio de otras muy importantes pruebas diagnósticas.

En efecto, la electrocardiografía pura permite el diagnóstico de numerosas patologías cardiacas como las valvulopatías por los signos de crecimiento de cavidades, alteraciones de la morfología de la onda P o del complejo QRS, anomalías congénitas como en el caso del bloqueo de rama derecha en las comunicaciones interauriculares, por citar un ejemplo, sobre carga sistólica ventricular o hipertrofia de cavidades con alteraciones del segmento ST en el caso de la hipertensión arterial, o de la estenosis aórtica, etc... En la cardiopatía isquémica es fundamental como base diagnóstica y de la posible evolución de la enfermedad. Las alteraciones del complejo QRS, del segmento ST o de la onda T junto con la clínica y los datos de laboratorio, nos permitirán diferenciar entre cuadros de angina de pecho o de necrosis miocárdica basados en la aparición o no de la onda Q patológica en el caso del infarto de miocardio o del descenso o supradesnivelación del segmento ST y positivación o negativación de la onda T en los casos de lesión o isquemia subendocárdica o subepicárdica, así como la localización de los segmentos cardiacos afectados dependiendo de las derivaciones electrocardiográficas que se vean modificadas.

En el caso de crisis agudas podemos establecer el diagnóstico de las posibles complicaciones, como pueden ser los bloqueos sinusales o los ventriculares, las arritmias leves o graves como la fibrilación ventricular o incluso la parada cardíaca, lo que permitirá la más pronta intervención para tratar de subsanarlas.

Como complemento a la electrocardiografía, la vectocardiografía permite ampliar la actividad diagnóstica de la misma, aunque ahora esté prácticamente en desuso gracias a otras nuevas técnicas diagnósticas que superan sus logros. En síntesis, como saben, considera tres derivaciones octogonales, la X derecha izquierda, la Y superior inferior y la Z postero anterior. Estas derivaciones, debido a las diferencias de potencial que registran, producen desplazamientos de un punto luminoso que da lugar a unas asas correspondientes a las ondas P, QRS y T, pudiendo ver la proyección de las mismas en los planos frontal, horizontal y sagital, y dependiendo de la velocidad, duración, sentido de la rotación, voltaje de los vectores y sus características, se nos permiten diagnósticos concretos en cuanto a crecimientos auriculares o bloqueos, así como en el estudio de las espículas de los marcapasos.

Gracias de nuevo a la electrocardiografía y al estudio de las arritmias y sus posibles consecuencias, nacen los registros endocavitarios dando paso a la electrofisiología, que hasta nuestros días sigue teniendo una evolución espectacular desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. El estudio de las arritmias, tanto auriculares como ventriculares, se realiza mediante complejos estudios con catéteres intracavitarios y, en casos como la taquicardia auricular incesante o en la fibrilación auricular, se puede intentar la corrección con ablación mediante radiofrecuencia con o sin control de temperatura en el punto de origen de las mismas, muy frecuentemente a nivel de las venas pulmonares. Por lo demás, la ablación de haces anómalos de conducción aurículo ventricular, una vez localizada dicha vía anómala, en los síndromes de preexcitación, como el Wolf-Parkinson-White o Long-Janon-Levine, permite también su corrección. En las arritmias ventriculares graves como la taquicardia o la fibrilación ventricular que hagan peligrar la vida, también se emplean estas técnicas siempre que se pueda localizar el foco irritativo que las provoca. Cada día es más frecuente en caso de no poderlas corregir por resultar ineficaz el tratamiento farmacológico, la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI); este dispositivo detecta estas arritmias mediante unos cables intracavi-

tarios produciendo un choque eléctrico y evitando así la posible muerte súbita.

Por lo demás, en 1899, Wenckebach publica «On the analysis of the irregular pulses», describiendo un progresivo enlentecimiento de la conducción aurículo-ventricular denominado en su honor como fenómeno de Wenckebach. En 1924 Waldermar Mobitz publica su clasificación de bloqueos cardiacos. Se diferencian ya los auriculo-ventriculares, las bradicardias extremas y las enfermedades del nodo sinusal o del nodo aurículo ventricular. Es en 1931 cuando para tratar de solucionarlos, Albert Hyman presenta o patenta el primer marcapasos cardiaco artificial externo conectado a unos cables que penetraban en el corazón mediante una aguja transtorácica y se cargaba manualmente con una manivela..., que con el tiempo evolucionaría hasta el marcapasos de hoy en día.

El 8 de octubre de 1958 Jennings realiza el primer implante de marcapasos en un paciente de 40 años con bloqueo aurículo-ventricular. Dicho dispositivo interno tenía una duración entre 15 y 20 minutos y se recargaba mediante una conexión externa. El paciente, como dato curioso, murió en diciembre de 2002, casi 50 años más tarde tras 26 implantaciones de marcapasos.

Hablar hoy de los diferentes dispositivos implantables y sus modos de acción sería interminable; señalemos únicamente la utilidad de los marcapasos tanto unicamerales, aurícula o ventrículo, como bicamerales, (aurícula y ventrículo simultáneamente), o tricamerales, (aurícula y ambos ventrículos), tanto en el tratamiento de bradicardias o bloqueos como en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, la resincronización cardiaca o en las arritmias ventriculares graves con colocación del desfibrilador automático implantable (DAI) ya comentadas.

Dicha evolución, gracias a las nuevas técnicas, ha llevado a la colocación de microprocesadores, a la disminución del tamaño de los marcapasos, al aumento de la duración de los mismos y a la comunicación bidireccional por telemetría, marcapasos programador, lo cual nos permite mediante un programador externo su seguimiento sugiriendo la disfunción o no de dichos dispositivos con la posibilidad en todo caso de reprogramarlos externamente sin necesidad, en muchas ocasiones, de intervención quirúrgica. Hoy en día se incorporan sensores, existiendo múltiples mecanismos que permiten automáticamente variar la frecuencia cardiaca de los marcapasos, adecuándolas a las demandas metabólicas del organismo y un sis-

tema de telefonía móvil que permite monitorizar un marcapasos sin necesidad de que el enfermo tenga que acudir a la consulta, y por ende, el conocimiento en tiempo real del ritmo del paciente en cualquier momento.

Otra de las pruebas médicas basadas en el electrocardiograma hoy en día fundamental, sobre todo en la cardiopatía isquémica, es la Ergometría a prueba de esfuerzo. Se inicia en 1982 cuando Goldhammer y Jahert proponen el uso del electrocardiograma después de un moderado ejercicio como ayuda diagnóstica de la insuficiencia coronaria, basando dicho diagnóstico en los cambios electrocardiográficos antes, durante y después del citado ejercicio.

En 1963 Robert Bruce describe un protocolo, utilizado todavía con el nombre de protocolo de Bruce, según el cual el ejercicio se estandariza en un tapiz rodante, aumentando paulatinamente sus fases de acuerdo con la inclinación del tapiz y su velocidad, y evaluando así la funcionalidad del corazón por la capacidad de ejercicio de los pacientes, y no sólo a fines diagnósticos de la cardiopatía isquémica, sino de otro tipo de problemas cardiacos como las valvulopatías o las miocardiopatías.

En 1949 Norman Holter desarrolla un aparato portátil que toma su nombre, y nos permite el registro electrocardiográfico de un paciente de forma ambulatoria habitualmente durante 24 horas. Su utilidad consiste en diagnosticar arritmias que no podemos comprobar en un registro convencional en la consulta o desde el punto de vista de la cardiopatía isquémica, ya que un electrocardiograma basal fuera de una crisis de angina de pecho puede ser normal, pero en registro continuo y realizando el paciente su vida habitual, damos paso a poder observar cambios isquémicos en el curso de su actividad normal durante todas las horas del registro.

Permítanme ahora que les hable de una experiencia personal dentro de este campo, que realizamos entre los 70 y 80 en la entonces Escuela Nacional de Enfermedades del Tórax, hoy Instituto de Cardiología de Madrid, que en definitiva viene a continuar modestamente lo que en 1905 ya experimentara también Einthoven cuando transmitió un electrocardiograma desde su hospital a su laboratorio a un kilómetro y medio de distancia mediante un cable telefónico. En efecto, en el hospital en el que me he mantenido trabajando durante toda mi vida profesional en el mismo puesto, centramos la investigación que auspició la Fundación para el Desarrollo

llo de la Función Social de las Comunicaciones y que dirigí con la inestimable ayuda de los Dres. D. Antonio Piga y D. Luis Ruigómez. Desde el punto de vista médico, el estudio se basó en el hecho de que en aquellos momentos en nuestro país sólo los grandes centros hospitalarios, generalmente de las grandes capitales, se podían concentrar los múltiples y complejos medios diagnósticos y asistenciales de los que disponía la medicina, en tanto que en las zonas rurales más dispersas la baja densidad de la población no permitía a sus esforzados médicos disponer de la ayuda eficaz, y a veces definitiva, que los tales medios significan y representan. Conscientes y preocupados por esta situación, empezamos a considerar sistemas que pudiesen ayudar a paliar este evidente desequilibrio, y ello sobre todo, en aquellos campos en los que la morbilidad o mortalidad amplia de los enfermos lo justificase o lo exigiese con una mayor urgencia. En este sentido destacaban en lugar muy prominente las enfermedades cardiovasculares, y es precisamente en su campo en el que se nos ofrecía la teleelectrocardiografía como técnica que comenzamos a investigar y a experimentar en nuestro país en el que, en todo caso, la fiabilidad de la línea telefónica estaba aún por demostrar.

Como todos ustedes saben, un sistema de electrocardiografía a distancia consta de dos fases o unidades, una central y otra terminal; la unidad terminal viene a ser como un electrocardiógrafo convencional, en el que, además de las doce derivaciones clásicas y las tres octogonales que determinan la gráfica, se realiza, simultáneamente, la transformación de la misma en ondas de sonido sobre una cinta magnética susceptible, por tanto, de ser transmitida, ya sea por hilo a través de una línea telefónica, ya sea por aire, a través de una estación de radio a la unidad central. En la unidad central, llamada también interfase, se reciben los datos enviados por el terminal, y ello bien en una nueva gráfica que analizará e interpretará el cardiólogo que esté al frente de dicha central, o bien en una nueva cinta susceptible de introducirse en un ordenador al que previamente se le haya dado un programa específico que permitirá la interpretación automática del electrocardiograma. La primera de estas dos posibilidades es naturalmente la más útil en el caso de una emergencia o paciente determinado, realizándose entonces la transmisión de forma directa. La segunda, y en este caso incluso con transmisión diferida, resulta ser la más apropiada cuando se trata de un número exhaustivo de lecturas, como ocurriría por ejemplo

en una campaña de barrido. En cualquiera de las dos posibilidades, las cintas y las gráficas quedarán archivadas en la central, constituyendo un excelente banco de información con las consiguientes posibilidades estadísticas, didácticas o de otro tipo.

En aquellas alturas encontramos que sólo eran tres las casas comerciales que contaban y disponían de aparatos que pudieran abordar esta labor. Con ellos previmos un plan de trabajo que implicó la realización para cada uno de estos aparatos de dos mil electrocardiogramas, con un total, por tanto, de seis mil; y para cada uno de ellos, la mitad en régimen fijo en un centro hospitalario, y la otra mitad en régimen móvil sobre un camión o ambulancia que se desplazase al medio más absolutamente rural. Procuramos elegir pueblos de menos de mil habitantes para realizar la recogida de los electrocardiogramas. Todo ello, que hace referencia por supuesto a los terminales lo realizamos en la provincia de Toledo, que además de contar con zonas urbanas y rurales muy definidas, contaba con la ventaja añadida para nosotros de la relativa proximidad al Instituto de Cardiología de Madrid, en el que se instaló la central y en donde con un numeroso número de cardiólogos analizamos cuidadosamente todos los electrocardiogramas recibidos en sus vertientes diagnóstica, de incidencias técnicas, de toma de datos, etc...

Dichas incidencias, peculiaridades y conclusiones quedaron recogidas en varias publicaciones sobre el particular, quedando en definitiva sobradamente probado el valor científico del sistema y sus posibilidades de adaptación en aquel momento y en España con nuestra red telefónica el mismo.

En efecto, dentro de cualquier red hospitalaria y por lo que respecta a su posibilidad de utilización fija de una parte podría ensamblar a los centros especializados con ahorro de tiempo y uniformidad diagnóstica, constituyendo, además, una ingente base de datos de gran utilidad para fines casuísticos, epidemiológicos, de investigación, para preparación de tesis doctorales, etc... En los centros no especializados en cardiología y sin ni siquiera un cardiólogo, pero con amplia enfermería, significaba poner a su alcance la realización y la interpretación de los electrocardiogramas que se considerasen precisos diferida o directamente y que de otra forma no podrían realizarse. Todo ello sin hablar de las posibilidades de desplazamiento móvil del aparato que permite, de un lado, el barrido epidemiológico de las áreas que se precisen por alejadas que se encuentren de un centro especializado, y de otro, el único medio para poder

llegar en un caso de urgencia hasta la cabecera de un enfermo del que se sospeche un padecimiento cardíaco, y que no esté cerca de un Centro Médico o de un cardiólogo.

En este sentido, y como consecuencia de todo ello, en la Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología de Madrid se instaló con posterioridad a la citada experiencia, que nos duró cuatro años, un sistema de electrocardiografía que permitió conectar diferentes Centros de Salud de diversos pueblos de la Comunidad de Madrid para el diagnóstico de electrocardiogramas realizados en las mismas y para la evaluación urgente de posibles tratamientos administrados in situ o para el traslado del paciente si se consideraba necesario a nuestra unidad.

Para terminar, podemos afirmar que la cardiología es, hoy por hoy, posiblemente una de las especialidades médicas que más han evolucionado en las últimas décadas gracias a las técnicas de diagnóstico electrocardiográfico comentadas y a otras muchas que, junto a las investigaciones clínicas, farmacológicas y de ingeniería médica, permiten augurar un futuro esperanzador para las enfermedades cardiovasculares, que tanto significan en la morbilidad y en la mortalidad de la sociedad actual.

Muchas gracias.

LAUDATIO
DEL PROF. DR. D. ROBERT W. JACKSON

Por el Excmo. Sr. D. JUAN JIMÉNEZ COLLADO

Académico de Número

Con la venia.
Alteza Real:

Nada más noble y generoso en la vida, que recibir e incorporar entre sus miembros a aquellas personalidades que por su valía y trayectoria científica, cualidades humanas y talante personal, se han hecho merecedoras a tan alta distinción.

Hoy la Real Academia Nacional de Medicina se siente orgullosa y feliz, se viste de gala, porque ha recibido y va a recibir a dos ilustres hombres de Ciencia; con ellos nos honramos a nosotros mismos.

El Prof. Robert Wilson Jackson es canadiense, realizó sus estudios de Licenciatura en la Universidad de Toronto, finalizándolos en 1956, ampliando seguidamente su formación quirúrgica en el Massachussets General Hospital de Boston, Royal Nacional Orthopedic Hospital de Edimburgo, Royal Collage of Surgeons of England, Bristol Royal Infirmary y Tokio University. Es precisamente en esta Universidad, cuando la fortuna o destino, con ese viento imprevisto que define rutas impredecibles, marca su trayectoria, pues su desplazamiento a Tokio iba orientado a aprender las nuevas técnicas y procedimientos quirúrgicos de reimplantación de miembros.

Ocasionalmente un día vio como el Dr. Watanabe introduce en una articulación un citoscopio, visualizando de modo diferente y

bajo diferentes perspectivas las estructuras articulares en un individuo vivo desde dentro. Queda absorto y entusiasmado y sin apenas conocer al Dr. Watanabe, le sugiere que le enseñe esta técnica, a lo que éste le responde: si Vd. me enseña inglés correctamente, yo le enseño correctamente este método. Compromiso adquirido y felizmente desarrollado por ambas partes, que Robert Jackson amplia durante meses, no sólo en adquirir un pleno conocimiento y manejo técnico, sino con un estudio minucioso y detallado de la anatomía articular analizada por vez primera intracavitariamente.

Esto no significa infravalorar o subestimar la importancia de las ciencias llamadas fundamentales, antes bien, es imprescindible recordar que si no se destinan y orientan a fines prácticos, quedan en gran modo huérfanas y sin el objetivo real, cuyo fin íntimo es tratar mejor y mejor conocer los procesos patológicos. Robert Jackson asumió el compromiso de un saber, pero la novedad es también atmósfera con que este aporte técnico ha venido a impregnar a los especialistas. En el mundo traumatológico la era artroscópica está relevando, sustituyendo mejor diría yo, en muchas ocasiones y niveles, al campo abierto quirúrgico.

La idea de progreso con el aporte de innovaciones técnicas no puede ser admitida en un área restrictiva y particular del conocimiento; ya no es posible hablar, ni aún menos interpretar el arcaico tecnicismo diferenciador de ciencias básicas y ciencias aplicadas, separándolas, aislándolas, e incluso, en ocasiones, enfrentándolas. Por el contrario, hemos de concebirlas y aceptarlas como partes integrantes del hacer común de nuestro tiempo y momento.

Regresa a Canadá y durante años se dedica a modificar el primitivo instrumental, lo complementa con nuevos materiales, con iluminación fría directa y drenaje de doble canal, proyecta medios adecuados, establece y sistematiza vías de abordajes..., a la vez que crea un espacio de enseñanza y proyección artroscópica, pues es sabedor que sólo un médico puede formar a otros médicos, y este honor o esta carga corresponde por derecho propio a los clínicos que se mantienen en contacto íntimo con el sufrimiento humano.

Personalmente considero que los traumatólogos modernos servirán mejor a sus pacientes siendo primero médicos, formados como cirujanos en el mejor y más amplio sentido y responsabilidad de su compromiso.

El mayor riesgo que confrontamos, no es precisamente el de ignorar las novedades, los últimos hallazgos. No, es el quebrantar

lentamente nuestro rigor científico, hecho a imponer bases seguras a pilares conceptuales y a exigir pruebas antes de admitir la verdad de novedosas aportaciones.

Es el riesgo de olvidar la duda cartesiana que ha sido la espina dorsal de nuestra postura científica.

En 1975 es nombrado Profesor Jefe del Departamento de Cirugía de la Universidad de Toronto, puesto docente que mantiene hasta 1991, en que es contratado como Jefe del Departamento de Cirugía Ortopédica de la Baylor University —Dallas—, cargo que mantiene al día de hoy.

A lo largo de esta trayectoria docente-asistencial, ha intervenido vía artroscópica más de 28.000 casos, motivo por el que fue condecorado en 1998 con la Orden de Canadá, en 1999 con la Medalla Jackson-Burrow por la Royal National Orthopedic inglesa y en el 2001 con la Orden Olímpica por el Comité Olímpico Internacional por el tratamiento y recuperación de atletas de alta competición.

Otras líneas de investigación clínica y experimental realizadas han sido el novedoso método en el tratamiento de la condromalacia patelar, la tendinoplastia sustitutoria del ligamento cruzado anterior, el desarrollo del electrogoniómetro tridimensional para la medición de la traslación y desplazamiento anterior de la meseta tibial sobre las superficies condilares en las deficiencias del ligamento cruzado anterior en rodillas en valgo, método único que objetiva la laxitud cápsulo-ligamentaria, el uso del oxígeno hiperbárico en la mionecrosis, un novedoso método de distensión-irrigación en el tratamiento de la sepsis articular, así como lo más reciente y aún en fase final de experimentación, del innovador proceder de fusión tisular y cicatrización por impulsos fotoquímicos en tejidos de colágeno, técnica sin duda sustitutoria de suturas.

Como reflejo y síntesis de esta actividad, tiene publicados 182 artículos, redactados 49 libros y capítulos en textos de ortopedia, realizados 26 videos, habiendo impartido 159 cursos en diferentes Facultades de Medicina americanas y europeas.

No hay nada más cierto, que el avance y progreso sólo puede estar en manos de aquellos que con su inquietud, son capaces de dar un paso en adelante, por muy modesto y humilde que este pueda ser, espejo y fiel reflejo a través de los que el hombre expresa su propia realidad en el marco y compromiso formal, penetrante a la vez que irreversible de su existencia.

Hoy este acto académico abre puentes de entendimiento entre

hombres de Ciencia, que más que nunca necesitan armonizar sus conocimientos frente al desconcierto, retos y desafíos del presente.

Hoy, mi querido colega y amigo, bajo la Presidencia de Su Alteza Real Margarita de Borbón, ha sido Vd. recibido en esta Real Academia Nacional de Medicina, creada en mil setecientos treinta y cuatro bajo el patronazgo de la Corona, como Académico Correspondiente Extranjero.

Hoy y para siempre, es Vd. parte noble de esta Institución, dádiva maravillosa para ser feliz y clave gozosa de la siempre buscada perfección.

ARTHROSCOPY: THE CATALYST FOR MINIMALLY INVASIVE SURGERY

Por el Prof. Dr. D. ROBERT W. JACKSON

Académico Correspondiente Extranjero

Your Royal Highness, Mr. President, Professor Guillén, and Friends

It is a great honor to be inducted into the Spanish Royal Academy of Medicine and I thank you from the bottom of my heart.

My contribution to medicine and to the healing arts was basically the promotion and development of arthroscopic surgery — the success of which, I believe, was the *catalyst* for similar efforts in almost every surgical specialty. In effect, arthroscopic surgery has led to a revolution in surgery, now called «minimally invasive surgery» — which is basically a departure from the large incisions previously needed to identify and treat pathology.

Let me take a few moments to speak about arthroscopy, as I have not been alone in developing arthroscopic surgery, and have stood on the shoulders of many pioneers before me!

From the earliest of time, man has had an insatiable curiosity to look into body cavities. The first endoscope or instrument designed to facilitate this scientific curiosity was developed by Bozzini in 1806 with a candle as a light source. His presentation was ridiculed by the Rome Academy of Science. However, it spurred other scientists to develop better devices. In 1853, Désormeaux, a Frenchman, produced an «endocystoscope,» in which the light source was a burning mixture of gasoline and turpentine reflected by mirrors into the bladder. In 1876, a German named Nitze developed a

light source which consisted of a platinum wire loop heated by electricity and encased in a water cooled goose quill to provide the light source. The major breakthrough however came in 1880 when Edison developed the incandescent lamp, thus solving many of the problems of illumination.

Endoscopy of the bladder, or cystoscopy, was the forerunner of arthroscopy. In the early 1900s, Dr. Jacobaeus, in Sweden, developed an instrument to look inside the thoracic cavity in the space between the pleura and the ribs, and Dr. Severin Nordentoft from Denmark, reported on his investigations into the knee joint using a Jacobaeus laparoscope in 1912. To our knowledge, Nordentoft was the first person to attempt to look into a knee joint.

Quite independently, on the other side of the world, Professor Takagi from Japan, in 1918, used a cystoscope to investigate tuberculous knees, in the hope that early diagnosis would lead to better treatment and less opportunity for the knee to become destroyed and ankylosed by the tuberculous infection.

In 1921, a Swiss surgeon, Dr. Eugen Bircher published on his first few cases of arthroscopy of the knee and called the procedure — «arthroendoscopy.» Another surgeon named Philip Kreuzer, who was trained in Berlin, but settled in the Chicago area in 1925, published a «plea for the early diagnosis of meniscal pathology by the technique of arthroscopy.» Also from the United States, Dr. Michael Burman went to Europe in 1931 to do a Fellowship in endoscopy and then returned to New York City and wrote three classic papers describing the interior of almost all of the joints of the body, work done primarily on cadavers. Burman did not use the scope much on patients however, because it kept breaking.

However, back in Japan, after the Second World War, Dr. Masaki Watanabe, who is now considered the «Father of Arthroscopy,» was routinely scoping knees. I had the wonderful opportunity to go to Japan on a scholarship to work at the University of Tokyo and to be part of the 1964 Summer Olympic Games in Tokyo — as the doctor for the Canadian Team. I had heard of the work of Watanabe and became determined to find him in this huge city of 10 million people where he was virtually unknown, even by his own people.

When I did find him at a small hospital which looked after postal workers, it was a moment of enlightenment. I realized that I could actually see what was happening within the very small joint space

of the knee. I visited Dr. Watanabe twice a week and he would teach me arthroscopy and I would try to teach him English.

When I returned to the University of Toronto in Canada, I brought a Watanabe arthroscope with me, and soon developed a technique that is currently widely used around the world. I had many visitors in the late 60s and early 70s and, in effect, reintroduced the concept of arthroscopy to the Western world.

Over the next few years, I had the opportunity to travel a lot and to lecture and demonstrate arthroscopy. I helped to form the International Arthroscopy Association and also the Arthroscopy Association of North America. Improvements in the instrumentation soon followed, first with fibre-light, then 35mm pictures, and eventually miniaturized television, which enabled the arthroscopist to work from a television monitor with a much enlarged picture of what was being seen in the knee joint. One of the earliest contributors to this developing science was your own Dr. Ramon Cugat from Barcelona.

The accurate diagnosis of a torn meniscus was soon followed by the development of techniques and instrumentation to enter the joint through additional punctures, with the subsequent removal of the torn fragments. This was a tremendous aid to the athletic population of the world. Prior to arthroscopic surgery, a torra meniscus would be treated by the removal of the entire meniscus, through a large incision, resulting in a period of morbidity and rehabilitation that might last 2, 3 or even 4 months before the athlete would be able to return to his or her sport. With arthroscopic surgery, an athlete could be back participating in their sport within one week — with morbidity and complications almost eliminated.

The technique then spread to involve other joints, particularly the shoulder and ankle, and new ways of treating the pathological conditions identified were developed — again with a significant lowering of the rate of complications and a significant increase in the rate of rehabilitation.

Moreover, arthroscopy had a tremendous economic impact on the health care systems of each country, as the diagnosis and definitive treatment could be performed on an outpatient basis, with a much earlier return to the work force.

The benefits of «second looks» or re-arthroscoping certain individuals to assess the appropriateness of treatment also added much to our knowledge base. And a much wider age range could be treat-

ed with very young individuals and very old individuals now being included in the spectrum of diagnosis and treatment.

While great changes have already occurred in the diagnosis and treatment of joint disorders, the future is very exciting. The concept of «repair, rather than resection of pathology» is becoming widely embraced. For example, the possibility of photodynamic tissue welding, using compounds that will bond collagen fibers and thus repair menisci when activated by light of a certain wavelength, is being explored in our laboratory. The ability to interface with robotics and to use synthetic materials to repair and reestablish more normal function of joints is also now recognized.

A surgical revolution was started by arthroscopy, and has embraced almost all surgical specialties. General surgeons are now routinely removing gall bladders under endoscopic control. They are also resecting tumors endoscopically, and performing other procedures that previously were not diagnosed early enough to be treated through minimal incisions.

Because of minimally invasive surgery, and its benefits to millions of patients in the world, it is not unreasonable to consider arthroscopic surgery, as one of the three most important orthopaedic contributions to society in this past half century — the other two important contributions being open reduction and internal fixation of fractures, and total joint replacements.

It has been a wonderful experience to be part of such a major surgical revolution, and to feel that, at least in part, I did contribute something of value to society — an opportunity that is rarely presented to most physicians. I am most grateful to the Royal Academy of Medicine for recognizing this contribution.

Thank you.

SESIÓN MONOGRÁFICA

DÍA 31 DE MARZO DE 2004

Presidida por el Excmo. Sr.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

SÍNDROME AGUDO RESPIRATORIO SEVERO Y GRIPE AVIAR

Ponencias:

SÍNDROME AGUDO RESPIRATORIO GRAVE Y GRIPE AVIAR

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME AND AVIAR FLU

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ M.^a EIRÓS BOUZA
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud «Carlos III»
Ministerio de Sanidad y Consumo

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL SARS Y DE LA INFLUENZA AVIAR

***EPIDEMIOLOGICAL PERSPECTIVES ON SARS
AND AVIAR INFLUENZA***

Por el Excmo. Sr. D. JUAN DEL REY CALERO
Académico de Número de la Real Academia Nacional
de Medicina

DATOS ACTUALES SOBRE VIRUS DE LA GRIPE DE PATOS SALVAJES Y DE POLLOS, Y VIRUS DE LA GRIPE TIPO C. AGENTES ANTIGRIPALES

***PRESENT DATA ON INFLUENZA VIRUS ISOLATED
FROM DUCKS AND CHICKENS, AND INFLUENZA
VIRUS C. ANTI-INFLUENZA DRUGS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO
Académico de Número de la Real Academia Nacional
de Farmacia

SÍNDROME AGUDO RESPIRATORIO GRAVE Y GRIPE AVIAR

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME AND AVIAR FLU

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ M.^a EIROS BOUZA

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud «Carlos III».
Ministerio de Sanidad y Consumo

Resumen

El Síndrome Agudo Respiratorio Grave (SARG) es una nueva enfermedad que ha ocasionado epidemias en algunos países en la primera mitad del año 2003, infectando a más de 8.000 personas de las cuales murieron más de 900. La enfermedad es originaria del sur de China y está causada por un nuevo Coronavirus (SARS CoV). Presentamos una revisión de la etiología, presentación clínica y diagnóstica basada en el conocimiento derivado de los estudios publicados y en la experiencia del Centro Nacional de Microbiología.

La gripe es una zoonosis. El conocimiento de la ecología de los virus gripales se ha beneficiado de la aparición de la gripe de los pájaros ocurrida en Hong Kong en 1997, considerada como potencialmente incipiente de una pandemia para humanos. El actual brote de gripe aviar del Sudeste asiático ha ocasionado un pequeño número de muertes. Estos hallazgos destacan la importancia de la vigilancia sistemática en pollos para reconocer los cambios y determinar el rango de hospedadores y su patogenicidad y como presagio de una potencial pandemia.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a new disease that caused large outbreaks in several countries in the first half of 2003, resulting in infection in more than 8.000 people and more than 900 deaths. The disease originated in southern China and a novel coronavirus (SARS CoV) has been implicated as the causative organism. We present an overview of the etiology, clinical presentation and diagnosis, based on the current state of knowledge derived from published studies and our experience in the National Microbiology Centre.

Influenza is a zoonosis. This appreciation of influenza ecology facilitated recognition of the H5N1 'bird flu' incident in Hong Kong in 1997 in what was considered to be an incipient pandemic situation, the chicken being the source of virus for humans and. The current outbreak of avian influenza in South East Asia has resulted in a small number of human deaths. These findings highlight the importance of systematic virus surveillance of domestic poultry in recognizing changes in virus occurrence, host range and pathogenicity as signals at the avian level that could presage a pandemic.

INTRODUCCIÓN

La aparición del denominado síndrome agudo respiratorio grave (SARG) se inscribe dentro del marco asistencial como un cuadro de atención preferentemente multidisciplinar. Nuestra actividad como médicos dedicados al diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias particularmente desde la óptica de la virología nos anima a realizar la presente contribución.

El objetivo último al efectuar una revisión relativa a la aproximación a un paciente potencialmente infectado por un virus no difiere sustancialmente del adoptado ante cualquier persona susceptible de valoración infectológica general. En este sentido resulta de utilidad aplicar la mecánica de trabajo que contempla variables relativas al paciente, a sus antecedentes, a su síndrome clínico orientado conceptualmente hacia un determinado agente etiológico y basando su actuación en una organización secuencial en cuanto a la solicitud de exámenes complementarios y a la decisión de adoptar medidas de prevención o de iniciar quimioterapia antiinfecciosa.

Las infecciones respiratorias de etiología vírica constituyen un campo de interés para el médico por su enorme frecuencia y porque condicionan una importante morbilidad (1,2). Sin embargo la dificultad de su diagnóstico etiológico específico y el escaso arsenal de quimioterapia antivírica de que se dispone restan motivación al mismo para su estudio. En muchos textos convencionales las enfermedades infecciosas se abordan con un criterio etiológico, sin duda para mantener un orden didáctico, no obstante en la práctica asistencial los pacientes acuden con una sintomatología particular, que en muchas ocasiones es común a un gran número de agentes víricos y que pueden compartir características con otros agentes como bacterias, hongos o parásitos. En la Tabla 1 se reflejan los virus que con mayor frecuencia ocasionan patología respiratoria y se catego-

Clásicos:	Recientes:
•V. Gripales A y B	•Coronavirus
•V. Respiratorio Sincitial	•Meta neumovirus
•V. Parainfluenza 1-4	Especiales:
•Adenovirus	•CMV
•Picornavirus (Rinovirus)	•Herpes
	•Sarampión

TABLA 1.—Virus que con mayor frecuencia ocasionan patología respiratoria.

rizan en función de que su participación en la misma sea considerada como clásica, más reciente o en circunstancias especiales.

La secuencia de hechos que han conducido a la demostración del nuevo cuadro de patología infecciosa, con focalidad preferente en el árbol respiratorio denominado con el acrónimo inglés SARG, es bien conocida (3-5). La alarma se disparó el pasado mes de marzo de 2003 merced a la emisión por parte de la OMS de una alerta mundial en la que comunicaba la existencia de una epidemia de casos de neumonía atípica grave de evolución rápida y en determinadas circunstancias mortal que afectaba a determinadas áreas del Sudeste Asiático (6). A partir de aquella fecha se han producido contribuciones relevantes en el ámbito de su etiología, patogenia, manifestaciones clínicas y circunstancias epidemiológicas que serán objeto de comentario en el presente trabajo.

ETIOLOGÍA

La sucesión de estudios que apuntaron hacia un agente infeccioso como causa de SARG involucraron sucesivamente a determinadas bacterias (*Mycoplasma*, *Chlamydia*), y virus (Metapneumovirus), antes de asignar su etiología definitiva al coronavirus verdaderamente implicado en el mismo (7).

En la Tabla 2 se exponen las propiedades virológicas más destacadas de los coronavirus. Desde el punto de vista estructural, su genoma está compuesto por un único fragmento de ARN monocatenario de polaridad positiva que junto con una fosfoproteína forma el

- Virus ARNmc, no segmentado, (+)
- Simetría helicoidal, cubiertos.
- Espículas grandes, glicoproteicas, hemaglutinantes.
- Morfología esférica. Aspecto de corona solar.
- Pleomorfismo. ~100nm (60-220nm).
- Dos tipos humanos 229E y OC43.
- Huéspedes humanos y animales.

TABLA 2.—Propiedades biológicas de la familia Coronaviridae.

nucleocápside de simetría helicoidal, que a su vez está revestido por una membrana de envoltura. Esta posee diferentes espículas que conforman una amplia corona cuyos oligómeros glicoproteicos se unen a los receptores de las células huésped y facilitan la posterior fusión de la partícula viral con la membrana celular. Los coronavirus del tipo II poseen también una glicoproteína con actividad hemaglutinina-acetilasa (HE) que se une a receptores de las membranas celulares. Se postula que el gen que codifica la HE fue introducido, ancestralmente, en un coronavirus por recombinación con el ARN mensajero que codifica la hemaglutinina (H) del virus influenza C.

Morfológicamente presentan un aspecto esférico con un marcado pleomorfismo y un tamaño medio de 100 nm, que oscila entre 60 y 220 nm. La presencia de espículas en su parte más externa confieren a los viriones un aspecto de imagen en «corona» o halo solar en las imágenes de microscopía electrónica con tinción negativa, de la cual toman su denominación.

Hasta el momento actual los estudios filogenéticos apuntaban la existencia de tres grupos genéticos de coronavirus. Al igual que en otros ámbitos de la virología su similitud genética no está asociada al tropismo por determinada especie animal y ello es especialmente demostrativo al contemplar la relación genética de los dos tipos de coronavirus humanos descritos hasta la aparición del SARG: el tipo 229E y el tipo OC43, tal y como se ilustra en la Figura 1. En ella se puede observar en primer término que dentro del grupo I se incluyen los coronavirus porcinos y próximo a ellos se sitúa el coronavirus humano 229E. En segundo lugar dentro del grupo II se incluyen los coronavirus bovinos y murinos y en estrecha relación

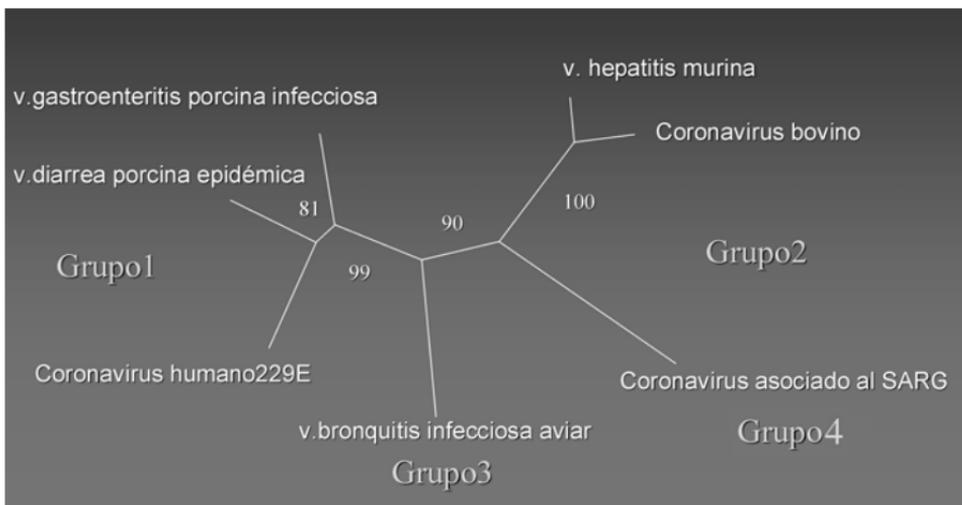


FIGURA 1.—Árbol filogenético de Coronavirus.

con estos se ubica el coronavirus humano OC43. Finalmente se representan los coronavirus del grupo III entre los que cabe citar los coronavirus de las aves, cuya especie tipo es el causante de la bronquitis infecciosa aviar. Entre los grupos genéticos II y III se incluye el recientemente descrito como coronavirus asociado al SARG. Inicialmente se postuló que el coronavirus asociado al SARG podría haber surgido como una mutación de coronavirus humanos adquiriendo nuevos factores de virulencia, como una mutación de un coronavirus animal que pudiera infectar células humanas o como una recombinación entre dos coronavirus humanos o bien uno animal y otro humano. En el momento actual el coronavirus asociado al SARG constituye un nuevo cuarto grupo monofilético dentro de la familia *Coronaviridae* (8), equidistante de los otros grupos descritos y sin evidencia de recombinación. Posteriormente los resultados de la secuenciación de diferentes aislados víricos según «clusters» epidémicos y áreas geográficas parecen apuntar la existencia de dos genotipos asociados a fuentes de transmisión (9).

La patología que ocasionan los coronavirus en animales está bien descrita en la sanidad veterinaria, donde causan zoonosis devastadoras y su importancia, como un clarividente anticipo de su trascendencia sanitaria ha sido destacada por McIntosh (10). Además de los animales ya citados (ganados porcino, bovino, aves y ratones) su gama natural de hospedadores se amplía a especies de conejos, ratas, gatos y perros, entre otros. La mayoría de los coronavirus cau-

- Bronquitis infecciosa de gallinas y aves.
- Hepatitis murina.(ML11, JHM)
- Gastroenteritis epidémica de cerdos.
- Diarrea infecciosa en perros.
- Diarrea de terneros neonatos.
- Peritonitis infecciosa felina.

TABLA 3.—Patología de Coronavirus en animales.

san patología en huéspedes de una sola especie. En la Tabla 3 se reflejan algunos de los cuadros producidos por esta familia de virus entre animales.

ASPECTOS PATOGÉNICOS

El SARG presenta un periodo de incubación variable que oscila entre 1 y 10 días, aunque en la mayoría de los casos es de 2-5 días. Afecta fundamentalmente a población adulta con edades comprendidas entre 25 y 70 años, habiéndose notificado hasta el momento muchos menos casos en población infantil.

Antes de la aparición del SARG los coronavirus descritos en humanos han sido implicados en distintos procesos patológicos que se exponen en la Tabla 4, siendo una norma frecuente la reinfecciones por el mismo subtipo y pudiendo ocurrir hasta un 50% de infecciones inaparentes.

El cuadro inicialmente se manifiesta con fiebre superior a 38° C acompañada de escalofríos, malestar general, cefalea, espasmos musculares y mialgias. En esta fase las manifestaciones respiratorias son leves o inexistentes. No suele haber afectación cutánea, ni neurológica, ni gastrointestinal, aunque en algunos casos se presenta diarrea durante la fase febril. En la Tabla 5 se exponen los hallazgos clínicos documentados en tres series diferentes (11-13). Destaca la uniformidad existente en la objetivación de fiebre y tos seca, así como la variabilidad en otro tipo de sintomatología y semiología. La limitación que impone el escaso número de pacientes inclui-

- Cuadros respiratorios
 - Resfriado común
 - Faringitis
 - Neumonía en niños <2años
 - Exacerbaciones crisis asmáticas
 - Exacerbaciones de bronquitis crónica
- Cuadros gastrointestinales
 - Gastroenteritis (infrecuente)

TABLA 4.—Procesos patológicos producidos por coronavirus humanos.

	Hsu et al ¹¹ (n=20)	Poutanen et al ¹² (n=10)	Tsang et al ¹³ (n=10)
Fiebre	100%	100%	100%
Tos seca	75%	100%	80%
Mialgias	45%	20%	50%
MEG	45%	70%	70%
Anorexia	45%	-	-
Taquipnea	40%	-	-
Náuseas, Vómitos	35%	10%	-
Dolor faríngeo	25%	30%	0%
Diarrea	25%	50%	-
Cefalea	20%	30%	70%
Disnea	-	80%	60%
Dolor torácico	-	30%	30%
Rinorrea	-	-	10%
Rigidez	-	-	90%

MEG: Malestar General.

–: No indicado en la serie.

TABLA 5.—Sintomatología y semiología referida en series clínicas de pacientes con SARG.

- Edad
- Patología subyacente
- Tabaquismo
- Factores genéticos
- Contacto intenso con enfermos
- Coinfecciones?
- Inmunidad previa?

TABLA 6.—Factores propuestos y asociados a un peor pronóstico en la evolución clínica del SARG.

dos en cada una de ellas no resta relevancia a la contribución que representan, por ser absolutamente pioneras.

Entre los 3 y los 7 días del comienzo del cuadro se instaura una fase intermedia en el curso de la enfermedad la que los enfermos presentan tos seca no productiva o disnea con o sin hipoxemia. A continuación existe una proporción que oscila entre un 10 y un 20% de los pacientes que requieren intubación y ventilación mecánica por la gravedad del cuadro. Esta parece ser proporcional a la cantidad de virus inhalada. La letalidad para casos probables y sospechosos es de alrededor del 3%. En las series señaladas no se alude de manera específica a la resolución espontánea del cuadro aunque a tenor de casuística mundial dicho evento se produce en una proporción elevada de individuos.

Durante la fase febril la radiografía de tórax suele ser normal. Posteriormente, durante la fase respiratoria, suelen aparecer infiltrados focales que evolucionan a generalizados, irregulares e intersticiales. En algunas ocasiones pueden aparecer áreas de consolidación, que en los casos graves ocasionan una afectación pulmonar masiva. Por lo que hace referencia a los hallazgos analíticos, en las fases iniciales puede aparecer linfopenia discreta. En fases posteriores hasta un 50% de los pacientes presentan leucopenia y trombocitopenia con elevación de CPK y transaminasas, con función renal conservada. En la Tabla 6 se exponen distintos factores que se han asociado a un peor pronóstico en la evolución clínica del cuadro.

Debido a que el diagnóstico precoz es primordial, desde el comienzo se ha establecido una sistemática clínica de los cuadros

<ul style="list-style-type: none"> •Caso sospechoso <ul style="list-style-type: none"> – Fiebre alta – Tos o disnea o dificultad respiratoria – Contacto con SARG – Antecedente de viaje a zonas SARG •Caso probable <ul style="list-style-type: none"> – Caso sospechoso +Rx Neumonía – o necropsia con S. de distrés respiratorio – o detección de coronavirus

TABLA 7.—Definiciones clínicas del SARG.

categorizándolos como de «sospechoso» o «probable» en función de las variables que se reflejan en la Tabla 7 (14,15). Se debe tener en cuenta que en el brote epidémico de SARG y en los casos ocurridos, el diagnóstico se ha realizado por eliminación de otras causas y etiologías en los pacientes sospechosos en razón de su procedencia geográfica o contactos anteriores.

Tal y como se puede observar en la definición de probabilidad además de los criterios clínicos y epidemiológicos expuestos en el caso sospechoso se incluyen los hallazgos anatomopatológicos de neoplasia y los virológicos de detección de coronavirus.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

El diagnóstico virológico y microbiológico realizados en los primeros casos permitió descartar a patógenos habituales o estacionales como virus de la gripe y otros. Sin embargo en los primeros casos se produjo un grado importante de confusión al hallar Metapneumovirus y organismos del género *Chlamydia*, en algunos de los casos, asociados en ocasiones al nuevo coronavirus, que merecerá seguramente una consideración posterior. Dado el importante potencial de difusión a humanos y ser causa de enfermedad grave el diagnóstico mediante cultivo tiene que realizarse en laboratorios de seguridad clase III o IV.

Las normas y protocolos de diagnóstico virológico aplicables a enfermos de SARG han sido objeto de una amplia difusión y da una

•Obtención de muestras separadas:

- Respiratorias altas: LNF, Frotis NF y OF (Dacrón)
- Respiratorias bajas: LBA, aspirados, pleural, esputo
- Biopsias pulmonares
- Sangre completa, suero, plasma
- Orina, Heces
- Muestras de tejidos (biópsicas o de necropsia)

LNF: Lavado NasoFaríngeo. NF: NasoFaríngeo. OF: OroFaríngeo. LBA: Lavado Broncoalveolar.

TABLA 8.—Muestras para diagnóstico virológico del SARG.

idea de ello el hecho de que en internet está disponible (16,17) información relativa al tipo de muestras y a los procedimientos de laboratorio sugeridos para su aplicación al diagnóstico etiológico de individuos presumiblemente afectados. Tal y como se expone en la Tabla 8 existen diferentes tipos de muestras a procesar cuyo rendimiento es variable en función del momento cronológico del cuadro y de la técnica de detección empleada.

La identificación mediante diagnóstico virológico directo del coronavirus asociado al SARG se consiguió en el momento inicial tanto mediante el aislamiento del virus como por su visualización mediante microscopía electrónica (ME) El nuevo coronavirus muestra un efecto citopático en la línea celular Vero E6 hacia el quinto día después de la inoculación (18). Este efecto es focal y con la apariencia birrefringente típica de las células afectadas que precede en poco tiempo a la ruptura de la monocapa celular. El posterior examen por ME de células Vero infectadas reveló las partículas características del coronavirus-SARG en las cisternas del retículo endoplasmático rugoso y en vesículas endosomales celulares. Las partículas extracelulares se encontraban formando grandes «clusters» y también adheridas a la superficie de la membrana plasmática celular. La ME de tinción negativa identificó el aspecto en corona solar ya referido atribuible a la presencia de espículas en su membrana de envoltura.

La tercera modalidad de diagnóstico directo se basa en la detección de secuencias genómicas del virus mediante amplificación ba-

sada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y ha sido posible merced a la secuenciación completa (19,20). Las técnicas de amplificación genómica basadas en el uso de la RT-PCR han supuesto la aproximación al diagnóstico más factible. Sin embargo los mejores resultados parecen obtenerse con el uso combinado de heces y muestras respiratorias ya que en aquellas el porcentaje de muestras positivas es notablemente superior al de muestras respiratorias, aspecto especialmente significativo en los primeros días del comienzo de los síntomas.

En este sentido los estudios serológicos realizados han demostrado la presencia de anticuerpos frente al nuevo coronavirus en muestras séricas obtenidas durante la convalecencia de pacientes con SARG. Sin embargo dichos anticuerpos no se han observado en sueros humanos congelados de épocas anteriores al brote del nuevo síndrome de neumonía asiática; lo cual sugiere que el coronavirus asociado al SARG es inédito en la población humana, y apoya la hipótesis de que se trate de una especie de virus de introducción muy reciente en huéspedes humanos. Las contribuciones más recientes apuntan en esta última dirección ya que se ha podido demostrar la presencia del nuevo coronavirus en la civeta y algunos mamíferos comunes y utilizados como parte de la dieta alimenticia de ciertas regiones asiáticas, extremos que precisan ser confirmados.

En la Tabla 9 se resumen las diferentes estrategias de diagnóstico virológico disponibles en el momento actual en el Centro Nacional de Microbiología.

- Visualización por Microscopía Electrónica
 - Tinción Negativa
 - Transmisión
- Aislamiento en cultivos celulares
 - Vero E6
- Detección de ácido nucleico
 - PCR específica
 - «Multiplex» para virus respiratorios
- Determinación de Ac específicos en suero

TABLA 9.—Estrategias de diagnóstico virológico utilizadas para el coronavirus implicado en el SARG.

ORTHOMYXOVIRUS

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los virus gripales se incluyen en la familia *Orthomyxoviridae*, que en la actualidad agrupa tres géneros (21). Todos ellos son virus con ARN monocatenario, de tamaño medio, simetría helicoidal y provistos de una membrana de envoltura. La denominación de «myxovirus» se relaciona con su afinidad por la mucina, mucoproteína existente en el moco de diversas secreciones, en algunos receptores epiteliales, en la membrana de los hematíes y en el suero (22).

Los virus gripales A y B (virus influenza A y B) constituyen el género más importante. El virus gripal C constituye un segundo género, con escaso interés en patología humana y difiere en determinadas características del género anterior. El tercer género es de descripción más reciente, se ha denominado «Virus Togoto-like», con un interés también reducido en el ámbito clínico (23).

En la Tabla 10 se exponen las características más relevantes de los virus gripales A y B. Los viriones poseen una forma esférica o filamentosa y en su interior albergan un nucleocápside que contiene ocho fragmentos de ARN monocatenario, una nucleoproteína y el complejo ARN-polimerasa. En el exterior de este nucleocápside y por debajo de la membrana de envoltura se sitúan la proteína matriz (M1), que confiere estabilidad a la partícula vírica y la proteína M2 (24).

Tipos	Dos. Definidos por la nucleoproteína: virus gripal A y virus gripal B
Subtipos	Diversos en el virus gripal A. Definidos por las glucoproteínas de superficie
Acido nucleico	ARN monocatenario de polaridad negativa
Simetría	Helicoidal
Envoltura	Lipídica con proyecciones glucoproteicas
Forma del virión	Esférica o filamentosa
Diámetro del virión	80-120 nm
Genoma	8 segmentos de ARN
Proyecciones glucoproteicas	Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N)

TABLA 10.—Principales características de los virus gripales A y B.

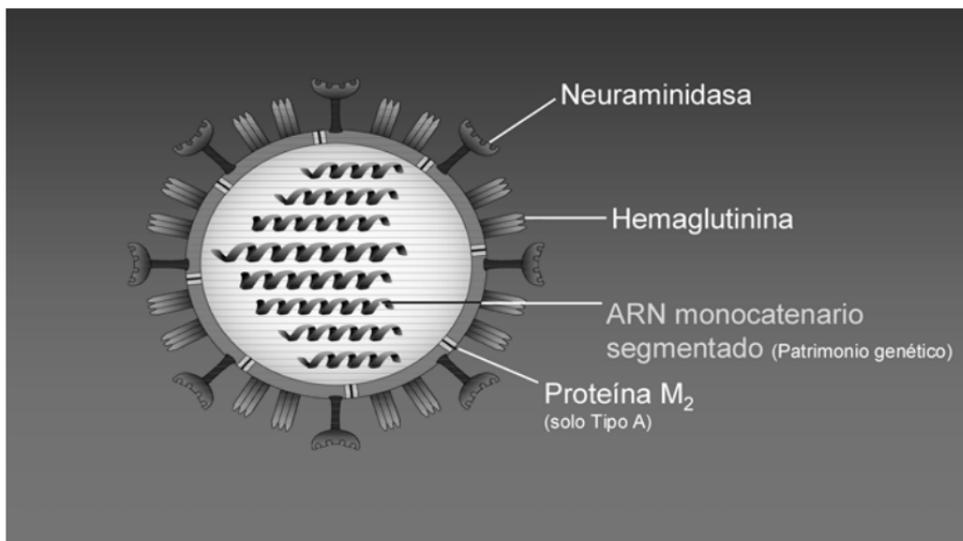


FIGURA 2.—Estructura de los virus gripales.

En la parte más externa se sitúa la membrana de envoltura, que procede de la membrana citoplasmática de la célula huésped y es de naturaleza lipídica. En ella asientan glucoproteínas de origen vírico, dispuestas a modo de proyecciones denominadas hemaglutinina y neuraminidasa (Figura 2).

El componente glucoproteico más importante es la hemaglutinina (H), que constituye en torno al 25% de las proteínas víricas (25). Cada virión presenta alrededor de un millar de proyecciones, dispuestas a modo de espículas superficiales, formadas cada una por un trímero de tres subunidades idénticas, que en conjunto poseen un peso molecular de 250 kD. Entre sus funciones biológicas cabe destacar que es responsable tanto de la fijación del virus a los receptores mucoproteicos de las células del epitelio respiratorio (que contienen ácido N-acetil-neuramínico) como de la fusión entre la envoltura vírica y la membrana celular.

La neuraminidasa (N) representa alrededor del 5% de las proteínas totales del virión, el cual presenta del orden de 200 moléculas de la misma. Estas están constituidas por cuatro subunidades idénticas que forman un tetrámero de 240 kD (26). Su actividad funcional se caracteriza por ser una N-acetilneuraminilhidrolasa (sialidasa), provocando la liberación del ácido N-acetilneuramínico, constituyente de todas las mucinas. Por ello colabora con la H en los procesos de fu-

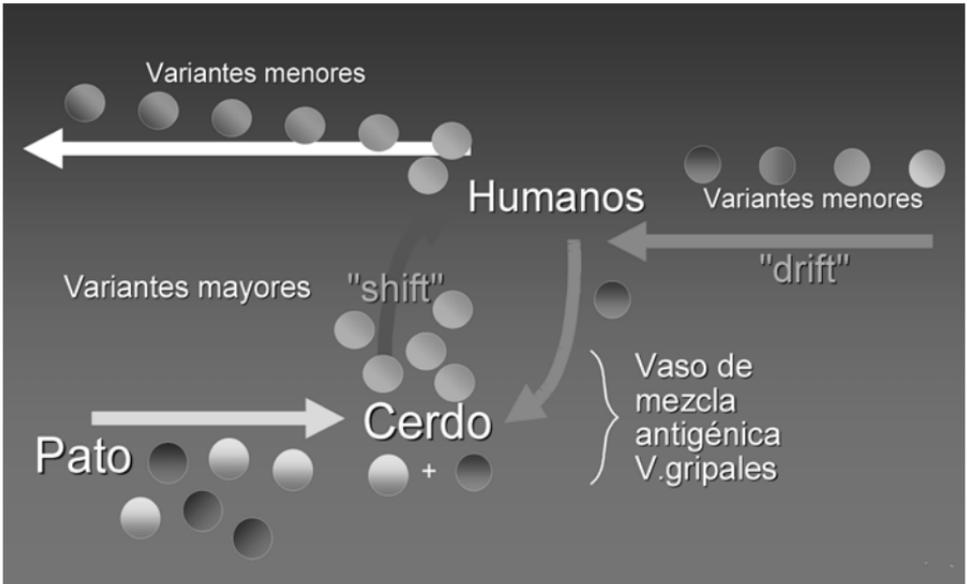


FIGURA 3.—Variaciones antigénicas en el virus gripal.

sión y penetración celular así como en la liberación de nuevos viriones, difusión de los mismos y apoptosis celular (27).

VARIACIONES ANTIGÉNICAS

Los virus gripales poseen dos clases de antígenos. En primer término en el centro del virión se encuentran los denominados antígenos «internos», que son la nucleoproteína y la proteína M1, ambos específicos de tipo. En segundo lugar y situados externamente, están los antígenos «superficiales», que son la Hemaglutinina y la Neuraminidasa, ambos específicos de subtipo (28,29). Los diferentes subtipos se denominan con la letra inicial H o N seguida de un número arábigo convencional. En el virus gripal A se han descrito quince subtipos de H (30) y nueve de N (31), pero sólo una pequeña proporción se implican en la gripe humana.

La marcada capacidad de estos virus para sufrir variaciones en sus antígenos les otorga una especial trascendencia desde el punto de vista epidemiológico (32), fundamentalmente cuando éstas afectan a los antígenos superficiales. En este sentido se pueden establecer dos grandes grupos de variaciones (Figura 3):

• Las variaciones menores o deslizamientos antigénicos («antigenic drift») que afectan sobretodo a la H y suponen la aparición de una nueva cepa o variante frente a la cual la población tiene sólo una inmunidad parcial por exposiciones anteriores a las cepas originarias. Con el cambio gradual de los antígenos superficiales surge una serie de nuevas variantes, cada una diferente de su predecesora y más alejada del subtipo inicial, pero conservándose éste. Los casos de gripe que se presentan en las estaciones frías y primavera, en forma esporádica o en brotes epidémicos más o menos extensos, están producidos por las variantes menores (33).

• Las variantes mayores o sustituciones antigénicas («antigenic shift») implican el cambio total del antígeno H, del antígeno N o de ambos. Suponen la aparición de un subtipo diferente del difundido hasta entonces en la población, frente al cual ésta carece totalmente de experiencia inmunológica y, por consiguiente, de inmunidad. Las pandemias gripales ocurren generalmente como consecuencia de la aparición de un nuevo subtipo del virus gripal A por una variación mayor (34).

DENOMINACIÓN

Los virus gripales se clasifican por sus antígenos profundos, fundamentalmente la nucleoproteína, en dos tipos antigénicos, A y B. El tipo A se subdivide en subtipos por sus antígenos superficiales (H y N), y cada subtipo incluye un número ilimitado de variantes definidas por las características propias de los antígenos superficiales de una cepa determinada.

Tipo antigénico: A o B
Origen geográfico
Número de la cepa en el laboratorio de origen
Año de aislamiento
Fórmula de sus antígenos superficiales: subtipo H y subtipo N

TABLA 11.—Características sobre las que asienta la denominación de los virus gripales.

La denominación de los virus aislados (28) se establece consignando las características que se citan en la Tabla 11.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus gripales A y B constituyen el género más importante de Orthomyxovirus y son los causantes fundamentales del síndrome gripal, implicándose en menor medida el influenzavirus tipo C. Todos ellos producen infecciones respiratorias que provocan una repercusión sistémica importante (35).

Los virus gripales A están ampliamente difundidos en la naturaleza en diferentes especies animales. El estudio de su ecología resulta fundamental para el conocimiento de la historia natural de la gripe A (35,36). Diversos mamíferos sufren epizootias importantes, en particular los cerdos, caballos (37) y mamíferos marinos (focas, ballenas), y de forma esporádica perros, gatos, bóvidos y monos; también se han descrito casos en murciélagos, visones y renos verosímelmente al entrar en el ciclo ecológico de las aves salvajes. Las aves salvajes, y en particular los patos y otras especies migratorias afines, constituyen el reservorio central de la gripe A. Pero más que un reservorio en el sentido epidemiológico clásico representan un depósito natural de un amplio *pool* de genes; un reservorio genético en el que existen frecuentes ocasiones para la recombinación genética, la diseminación por vía fecal y la difusión de los virus por todo el mundo (38). Las



FIGURA 4.—Transmisión interespecie de los virus gripales A.

aves domésticas constituyen un reservorio secundario relacionado con el anterior. Entre los mamíferos, el ganado porcino ocupa un lugar destacado por la posibilidad de persistencia de determinados subtipos y por constituir un probable eslabón para la infección humana. La transmisión interespecies de los virus gripales A es un hecho comprobado (Figura 4), pero la especificidad de especie es importante. Son raros los casos de infección humana con un virus de origen animal bien documentado (39).

La única fuente de infección es el hombre enfermo o portador de formas paucisintomáticas. La transmisión ocurre siempre por mecanismo aéreo directo, como resulta obligado por la fragilidad del virus en el medio externo. Los fenómenos de agregación, más frecuentes en los meses fríos y en las instituciones cerradas, favorecen la difusión de los virus gripales, cuya transmisibilidad es una de las más importantes entre todas las infecciones humanas. Toda la población es susceptible; la única limitación se debe a la existencia de inmunidad por contactos previos con virus idénticos o antigénicamente próximos (40). La gripe se presenta en forma de brotes epidémicos más o menos importantes, habitualmente todos los años y durante los meses fríos, como consecuencia de las variaciones menores de los virus A y B. Las epidemias progresan en la población a través de los grupos familiares y en las instituciones cerradas (guarderías, colegios, residencias de ancianos, cuarteles, etc.) y pueden afectar a la mayoría de las personas (41).

La gripe A puede, además, ocasionar pandemias como consecuencia de la aparición de variantes mayores frente a las que la población carece absolutamente de inmunidad. Se presentan varias ondas epidémicas, que no ocurren necesariamente en los meses fríos, y afectan en pocos meses a todo el mundo.

Desde el punto de vista de la salud pública su importancia reside tanto en la elevada mortalidad que origina en las poblaciones, como en la mortalidad que puede ocasionar, tanto de forma directa como por agravamiento de otras enfermedades de base, sobre todo de naturaleza crónica cardiorrespiratoria en grupos denominados de riesgo (42). Por último, origina importantes costes sociales y sanitarios, derivados del absentismo laboral que provoca y merced a los gastos que ocasiona su asistencia.

VIGILANCIA Y DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

La vigilancia epidemiológica en la gripe tiene un doble objetivo: por una parte, conocer con prontitud las características epidemiológicas y clínicas de la actividad gripal en la población y, por otra, obtener aislamientos representativos de los virus circulantes para su análisis antigénico; ambos fines sirven como mecanismo de alerta para la toma de las decisiones pertinentes.

Existen diferentes sistemas de vigilancia que varían de unos países a otros en función de su sistema sanitario (43). La vigilancia puede utilizar múltiples indicadores de variada sensibilidad y especificidad y de diversos orígenes. Los datos de morbilidad, clínicos y epidemiológicos, se obtienen de la declaración de casos de gripe y, eventualmente, de infección respiratoria aguda y neumonía. Otro indicador de gran utilidad es el análisis de la mortalidad por gripe y neumonía (44). También pueden monitorizarse otros datos médicos, como hospitalizaciones, número de consultas, consultas de urgencias y consumo de medicación antigripal. Los datos indirectos no médicos más útiles son los de absentismo laboral y escolar. En cualquier caso, una adecuada vigilancia exige la combinación de varios indicadores (45).

El estudio de la morbilidad se basa en algunos países en la información generada por los médicos generales, pediatras y servicios de salud que informan semanalmente de la actividad gripal (46); en otros, se atiende más a la información recogida por redes de médicos centinelas sobre los casos de gripe e infección respiratoria aguda registrados en la población que atienden (47). La información facilitada por la red de vigilancia puede ser recogida y difundida por métodos convencionales o por vía telemática (48,49), que tiene, además de su rapidez, la indudable ventaja de una adecuada retroinformación de los servicios de la red. Es fundamental que los datos epidemiológicos se correlacionen con la adecuada información sobre los virus causales circulantes en la población (50). La información obtenida con los diversos sistemas puede completarse con el control particularizado de algunas instituciones cerradas (residencias de ancianos, guarderías) y determinados grupos de población, como la militar y la laboral en distintas empresas.

En la actualidad disponen de programas específicos de vigilancia de la gripe la mayoría de los países occidentales como Francia (47,51,52), Gran Bretaña (53), Alemania (54), Bélgica (55), Holanda (56) y Estados Unidos (57) y se promueve la comunicación entre

1. Recogida y análisis de información epidemiológica
2. Diagnóstico etiológico de los casos
3. Aislamiento y caracterización de los virus causales
4. Realización de estudios seroepidemiológicos sobre inmunidad de la población frente a las diferentes variantes y subtipos
5. Apoyo a la investigación sobre los virus gripales humanos y animales, la enfermedad gripal y la vacunación antigripal
6. Recomendaciones sobre la composición de la vacuna

TABLA 12.—Algunos objetivos del Programa Internacional de Vigilancia de la Gripe (PIVG) de la OMS.

las redes de los diversos países europeos (58). En España existe también una amplia experiencia en la vigilancia de la gripe, y en el momento actual existen programas específicos para la vigilancia en diversas Comunidades Autónomas, entre ellas Cataluña (59), Castilla y León (60) y la Comunidad de Madrid (61). Además desde la temporada 1993-1994 se ha puesto en marcha una coordinación de la información facilitada por los laboratorios de diversos centros con capacidad de aislamiento de virus gripales para su difusión a través del Centro Nacional de Epidemiología.

La gripe tiene evidentemente una importancia supranacional. Por ello ha merecido especial atención por la OMS, que en 1954 estableció un Programa Internacional de Vigilancia de la Gripe (PIVG) (62) que, cada vez más perfeccionado, continúa en la actualidad. Algunos de cuyos objetivos se reflejan en la Tabla 12.

Las estrategias de diagnóstico virológico se exponen en la Tabla 13 y se ajustan básicamente a lo referido para el Coronavirus del SARG.

<ul style="list-style-type: none"> - Aislamiento <ul style="list-style-type: none"> • Embrión de pollo • Líneas celulares: MDCK - Tipado y Subtipado <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de variantes por RIH - Detección de ácido nucleico <ul style="list-style-type: none"> • PCR específica • «Multiplex» para virus respiratorios - Caracterización y secuenciación - Determinación de Ac en suero
RIH: reacción de inhibición de la hemaglutinación.

TABLA 13.—Estrategias de diagnóstico virológico de la Gripe.

GRIPE AVIAR

En el presente año 2004, se ha suscitado de nuevo una importante alarma en la población ante la explosiva presentación y difusión de la gripe aviar en diversos países del sudeste asiático y la aparición de casos muy severos en personas en contacto con las aves infectadas (63). Las informaciones facilitadas precozmente por la OMS, han sido recogidas y difundidas por las autoridades sanitarias de todos los países.

El espectro de huéspedes y la patogenia de los virus gripales A derivan del conjunto de todos los segmentos génicos (Figura 5). El segmento más importante para la patogenia es la H (64,65), pero la constelación génica final es muy importante. Para infectar a un nuevo huésped, es preciso una adaptación progresiva y la presentación de un fenotipo aviar o de mamífero está bien estudiado. En relación con la H, glicoproteína que ejerce las funciones más importantes para la infectividad, este segmento proporciona los receptores para la unión a las células aviares y a los mamíferos, la fusión de membranas y establece las condiciones para su clivado en H1 y H2. Además, la H presenta sus epitopos responsables de su antigenicidad (Figura 6). Es extremadamente importante identificar los cambios mínimos necesarios que permitirían replicarse al virus gripal aviar y transmitirse eficientemente en el hombre.

TIPO H	Huéspedes	TIPO N	Huéspedes
H1	Hombre, Cerdo 	N1	Hombre, Cerdo 
H2	Hombre 	N2	Hombre, Cerdo 
H3	Hombre, Cerdo  	N3	
H4		N4	
H5	Hombre* 	N5	
H6		N6	
H7	 Hombre* 	N7	Hombre*  
H8		N8	 
H9	Hombre* 	N9	
H10-15		N9	

* Sin transmisión interhumana

FIGURA 5.—Ecología antigénica del virus gripal A.

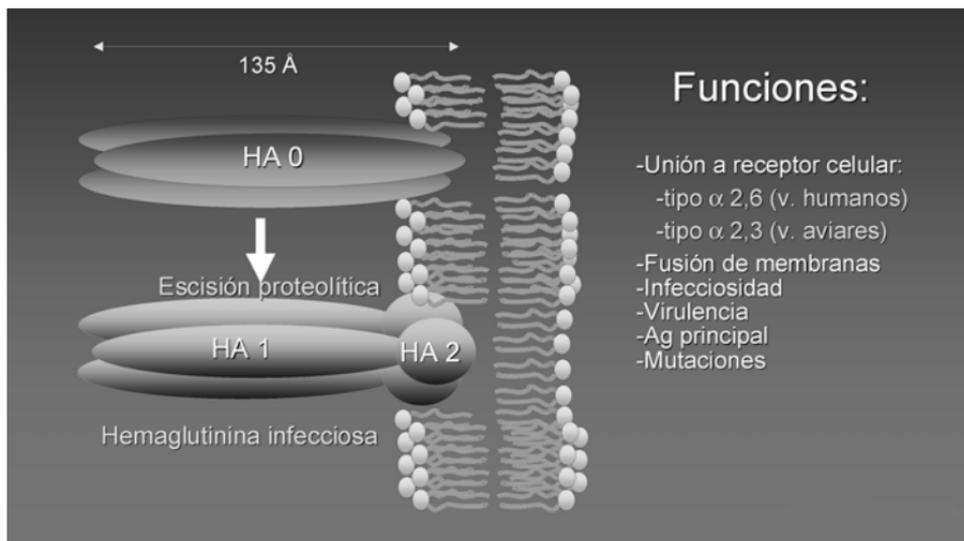


FIGURA 6.—Hemaglutinina del virus de la gripe.

Las cepas aviares presentan habitualmente una virulencia baja (baja patogenicidad de la gripe aviar, BPGA). Pero desde los años 60 se describieron cepas de alta patogenicidad (APGA), con una gran virulencia en granjas avícolas (en su mayoría, gallinas, pollos y pavos). Desde 1959 al momento actual se han contabilizado 23 epizootias incluyendo el episodio del sureste asiático del 2004 y el actual brote aparecido en Canadá (abril 2004). Las cepas aviares de alta virulencia presentan las hemaglutininas H5 o H7 que presentan algunas características en su glicoproteína por mutación.

Las hemaglutininas (Hs) de las cepas con H5 y H7 desempeñan el papel central de la alta virulencia de la gripe aviar en las aves domésticas. Su H es clivada sin necesidad de proteasa exógena. Las hemaglutininas de estos subtipos poseen múltiples aminoácidos básicos al final de la H1, que permite el clivado por proteasas celulares. En las cepas de alta patogenicidad sus Hs al ser clivadas permiten la generación de mutantes de inserción (66). Los receptores específicos de la gripe aviar se unen de preferencia a sialiloligosacáridos celulares terminados con enlaces SA \pm 2,3 galactosa, mientras que los virus humanos, en particular los H3, se unen a enlaces SA \pm 2,6. Los hallazgos recientes sugieren claramente que la H de 1918 interaccionaba con los receptores humanos (67,68).

Las epizootias producidas por virus de alta patogenicidad no mostraron hasta el 1997 capacidad para infectar a los seres huma-

nos seriamente. Desde los episodios de 1997 y 2004 algunos virus aviares han traspasado la barrera entre especies en forma limitada pero con alta gravedad.

Las epidemias producidas por virus APGAs han tenido importantes repercusiones sociales, económicas y comerciales, en particular en los brotes de Pensylvania (H5N2), México (H5N2) e Italia (H7N1). En algunos episodios, los virus de alta virulencia se han mantenido, incluso después del sacrificio y reposición, durante varios años. En otros brotes, se ha vuelto de nuevo a la presentación esporádica de infecciones por cepas de baja patogenicidad.

Desde diciembre de 2003 al año 2004, los acontecimientos por la gripe aviar han sido sorprendentes y alarmantes por diversos motivos. En primer término por su distribución amplia con nueve países de la zona (Corea del Sur, Japón, Vietnam, Tailandia, Laos, Indonesia, Camboya, China y Taiwan). Todas las epidemias avícolas fueron producidas por virus gripal H5N1. Las epizootias en Pakistán fueron producidas por otros subtipos (H7, H9) y también el brote actual en Columbia Británica en Canadá (H7).

En segundo lugar, la velocidad de propagación en tres meses ha sido espectacular. El número de granjas avícolas afectadas ha sido enorme en todos los países implicados y las aves sometidas al sacrificio (la única medida eficaz inicialmente) se cuentan en centenas de millones.

En tercera instancia se ha documentado su transmisión al ser humano por contacto o inhalación, con una gravedad extrema. Si el incidente de Hong Kong en 1997 supuso una mortalidad humana del 35%, en los dos países que han declarado casos humanos (Vietnam y Tailandia) en 2004 la mortalidad ha alcanzado al 70%.

Tras los esfuerzos de la OMS y sus expertos y de las autoridades sanitarias de los países afectados, se asiste ahora un periodo de cierta calma. Se ha demostrado de nuevo, como ocurrió en 1997 en Hong Kong, que el sacrificio interrumpe la propagación, por lo menos temporalmente.

Dado que el virus responsable es el A (H5N1) es necesario precisar que las cepas, desde la de 1997 hasta las más recientes de origen humano, son muy heterogéneas, y que resulta difícil encontrar un candidato apropiado para una vacuna frente a una pandemia H5 (69).

De manera concomitante y por lo que atañe al diagnóstico virológico, es válido lo reseñado para los virus gripales convencionales si bien la manipulación y manejo de virus altamente patógenos (H5,

H7), como había sido acertadamente señalado por prestigiosos especialistas en nuestro medio, debe hacerse en laboratorios de seguridad de clase III (70).

BIBLIOGRAFÍA

1. HAMRE, D.; CONNELLY A.P.; PROCKNOW, J.J.: «Virologic studies of acute respiratory disease in young adults: IV. Virus isolations during four years of surveillance». *Am J Epidemiol* 1966; 83: 238-243.
2. EVANS, A.S., ed.: *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 3rd ed. Nueva York, Plenum, 1989.
3. CHRISTIAN, M.D.; POUTANEM, S.M.; LOUTFY, M.R.; MULLER, M.P.; LOW, D.E.: «Severe acute respiratory syndrome». *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1420-1427.
4. ENSERIK, M.: «Infectious Diseases: One Year after Outbreak, SARS virus yields some secrets». *Science* 2004; 304: 1097.
5. SALLERAS, L.: «Síndrome respiratorio agudo grave. Una nueva enfermedad infecciosa emergente». *Med Clin (Barc.)* 2003; 120: 619-621.
6. ZAPP, R.; KRAJDEN, M.; LYNCHM T.: «SARS: a quality management test for our public health safety net». *Qual Manag Health Care* 2004; 13: 120-129.
7. HOLMES, K.V.: «SARS-Associated Coronavirus». *N Engl J Med* 2003; 348: 1948-1951.
8. PALTRINIERI, S.: «Human severe acute respiratory syndrome (SARS) and feline coronaviruses». *J Feline Med Surg* 2004; 6: 131-132.
9. ZHU, G.; CHEN, H.W.: «Monophyletic relationship between severe acute respiratory syndrome coronavirus and group 2 coronaviruses». *J Infect Dis* 2004; 189: 1676-1678.
10. MCINTOSH: *Coronaviruses*. En: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R., eds. MANDELL, DOUGLAS and BENNETTS: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Nueva York, Churchill Livingstone, 2000: 1767-1770.
11. HSULY; LEE, C.C.; GREEN, J.A.; ANG, B.; PATON, N.I.; LEE, L. *et al.*: «Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Singapore: Clinical Features of Index Patient and Initial Contacts». *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9: 713-717.
12. POUTANEN, S.M.; LOW, D.E.; HENRY, B.; FINKELSTEIN, S.; ROSE, D.; GREEN, K. *et al.*: «Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada». *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348: 1995-2005.
13. TSANG, K.W.; HO, P.L.; OOI, G.C.; YEE, W.K.; WANG, T.; CHAN-YEUNG, M. *et al.*: «A cluster of severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong». *New England Journal of Medicine*, 2003, 348: 1977-1985.
14. PUMAROLA, T.; DOMÍNGUEZ, A.: «Síndrome respiratorio agudo grave». *Med Clin (Barc.)* 2003; 120: 626-629.
15. Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome. <http://who.int/csr/sars/clinical/en/>
16. http://www.who.int/csr/sarsrchive/2003_03_12
17. <http://www.who.int/csr/sars/management/en>
18. GOLDSMITH, C.S.; TATTI, K.M.; KSIAZEK, T.G.; ROLLIN, P.E.; COMER, J.A.; LEE, W.W. *et al.*: «Ultrastructural characterization of SARS coronavirus». *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 320-326.

37. PIONTKOWSKI, M.D.: «Questions validity of equine vaccine field studies». *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215 (5): 620-621.
38. OLSEN, C.W.; CAREY, S.; HINSHAW, L.; KARASIN, A.I.: «Virologic and serologic surveillance for human, swine and avian influenza virus infections among pigs in the north-central United States». *Arch Virol* 2000; 145: 1399-1419.
39. SNACKEN, R.: «Control of influenza. Public Health Policies». *Vaccine* 1999; 17 (Suppl 3): S61-S63.
40. BELSHE, R.B.: «Influenza prevention and treatment: current practices and new horizons». *Ann Intern Med* 1999; 131: 621-624.
41. DE WALS, P.; DOUVILLE-FRADET, M.; COUILLARD, M.; BOLDOC, D.; MAZIARDE, J.; PARE, L. *et al.*: «Influenza surveillance and dissemination of information to health professionals and the general public in the province of Quebec». *Can Commun Dis Resp* 2000; 26: 1-5, 8.
42. RODRÍGUEZ TORRES, A.; CASTRODEZA, J.; ORTIZ DE LEJARAZU, R.: *Vacuna antigripal*. En: Salleras Sanmartí, Ll., ed.: *Vacunaciones preventivas. Principios y Aplicaciones*. Masson. Barcelona 1998: 229-257.
43. CANAS, L.C.; LOHMAN, K.; PAVLIN, J.A.; ENDY, T.; SINGH, D.L.; PANDEY, P. *et al.*: «The Department of Defense laboratory-based global influenza surveillance system». *Mil Med* 2000; 165 (suppl 2): 52-56.
44. CHOI, K.; THACKER, S.B.: «An evaluation of influenza mortality surveillance 1962-1979. I. Time series forecasts of expected pneumonia and influenza deaths». *Am J Epidemiol* 1981; 113: 215-226.
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION: «Surveillance of influenza in the European region». *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 67: 49-50.
46. LA FORCE, M.F.; NICHOL, K.L.; COX, N.J.: «Influenza: Virology, epidemiology disease and prevention». *Am J Prev Med* 1994; 10 (suppl): 31-44.
47. HANNOUN, C.; DAD, W.; COHEN, J.M.: «A new influenza surveillance system in France: The Ile-de-France "Grog" I. Principles and methodology». *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 285-293.
48. CHAUVIN, P.: «Constitution and monitoring of an epidemiological surveillance network with sentinel general practitioners». *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 477-479.
49. FRIEDE, A.; REID, J.A.; ORY, H.W.: «CDC Wonder: A comprehensive online public health information system of the Center for Disease Control and Prevention». *Am J Public Health* 1993; 83: 1289-1294.
50. ORTIZ DE LEJARAZU, R.; RODRÍGUEZ TORRES, A.; BELTRÁN, M.: *Resultados de la vigilancia de la gripe en Valladolid desde 1972 a 1984. Aspectos actuales en biología y medicina. Libro homenaje al Prof. A. Pumarola*. Valladolid: Sever Cuesta. 1984: 453-458.
51. VALLERON, A.J.; GARNERIN, P.: «Computer networking as a tool for public health surveillance: The French experiment». *MMWR* 1992; 41 (suppl): 101-110.
52. AYMARD, M.; VALETTE, M.; LINA, B.; THOUVENOT, D.: «Surveillance and impact of influenza in Europe. Groupe Regional d'Observation de la Grippe and European Influenza Surveillance Scheme». *Vaccine* 1999; 17 (suppl 1): 40-41.
53. CHAKRAVERTY, P.: «Surveillance of influenza in the United Kingdom». *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 493-495.

54. SZECSENYI, J.; UPHOFF, S.; LEY, S.; BREDE, H.D.: «Influenza surveillance: Experiences from establishing a sentinel surveillance system in Germany». *J Epidemiol Community Health* 1995; 49 (suppl 1): 9-13.
55. SNACKEN, R.; CAPET, F.; STROOBANT, A.: «Usage du vidéotex en santé publique». *Tech Sante* 1993; 14: 47-50.
56. SPRENGER, M.J.W.; KEMPEN, B.M.; HANNOUN, C.; MASUREL, N.: «Electronic influenza surveillance». *Lancet* 1992; 339: 874.
57. BRAMMER, T.L.; IZURIETA, H.S.; FUKUDA, K.; SCHMELTZ, L.M.; REGNERY, H.L.; HALL, H.E. *et al.*: «Surveillance for influenza-United States, 1994-95, 1995-96, and 1996-97 seasons». *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 2000; 49: 13-28.
58. SNACKEN, R.; BENSANDON, M.; STRAUSS, A.: «The CARE telematics network for the surveillance of influenza in Europe». *Methods Inf Med* 1995; 34: 518-522.
59. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Activitat gripal a l'Àrea de Barcelona. Temporada 1995-1996. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*, 1996; XVI: 85-90.
60. Consejería de Cultura y Bienestar Social. Subprograma de Control de la gripe. *Boletín Epidemiológico de Castilla y León*, 1987; 3: 163-170.
61. ORDOBÁS, M.A.; ZORRILLA, B.; ARIASA P.: «Influenza in Madrid, Spain. 1991-92: Validity of the sentinel network». *J Epidemiol Community health* 1995; 49 (suppl 1): 14-16.
62. KAPLAN, M.M.: «The role of World Health Organization in the study of influenza». *Philos Trans R Soc Lon Biol* 1980; 288: 417-421.
63. ANÓNIMO: «Avian influenza (H5N1)». *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 2004; 79: 96-99.
64. STEINHAUER, D.A.: «Role of hemmagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus». *Virology* 1999; 258: 1-20.
65. WEBSTER, R.G.; ROTT, R.: «Influenza virus A pathogenicity: The pivotal role of hemmagglutinin». *Cell* 1987; 50: 665-666.
66. WRIGHT, P.F.; WEBSTER, R.G.: *Orthomyxoviruses*. En: Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.), *Fields Virology*, Vol. 1, 4th ed. 1533-1579. Lippincott Williams Philadelphia 2001.
67. GAMBLIN, S.J.; HAIRE, L.F.; RUSSEL, R.J.; STEVENS, D.J.; XIAO, B.; HA, Y. *et al.*: «The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemmagglutinin». *Science* 2004; 303: 1838-1842.
68. STEVENS, J.; CORPER, A.L.; BASLER, CH.F.; TAUTENBERGER, J.K.; PALESE, P.; WILSON, I.A.: «Structure of the uncleaved human H1 hemmagglutinin from the extinct 1918 influenza virus». *Science* 2004; 303:1866-1870.
69. NEROME, K.; HIROMOTO, Y.; LINDSTROM, S.E.; SUGITA, S.: «Analyses of evolutionary and virulence divergency of Hong Kong H5N1 influenza A viruses isolated from humans». En: OSTERHAUS, A.; COX, N.; HAMPSON, A. (eds.): *Options for the control of influenza IV*, 213-223. Excerpta Med, Amsterdam 2001.
70. RODRÍGUEZ, TORRES, A.: «La amenaza de la gripe pandémica». *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1998; 16: 107-109.

Agradecimiento: Al Prof. D. R. Ortiz de Lejarazu por la cesión de parte de la iconografía.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL SARS Y DE LA INFLUENZA AVIAR

EPIDEMIOLOGICAL PERSPECTIVES ON SARS AND AVIAN INFLUENZA

Por el Excmo. Sr. D. JUAN DEL REY CALERO
Académico de Número de la Real Academia Nacional
de Medicina

Resumen

El SARS es una infección respiratoria causada por Coronavirus, del Orden de los Nidovirales, RNA, se conocen los grupos 1 que afecta a perros, gatos, cerdos, el agente humano es el 229 E, el grupo 2 que afecta bovinos, móridos, el agente humano es el OC43, y el grupo 3 de patología aviar. La epidemia surgió en febrero de 2,003 en Guangdong en el Sur de China, por el consumo de animales exóticos (Civeta, etc.) y se extendió por contagio interpersonal, a otras zonas de Asia, América y Europa. La infección tiene un periodo de incubación de unos 2 a 7 días. El virus se transmite persona a persona, pero también por las excretas y aguas residuales. La tasa reproductiva básica es de 2 a 4, se considera que se infectan 2,7 a partir del caso inicial. En junio de 2003 había afectado a mas de 8.000 personas con 774 muertes .La Mortalidad es próxima al 10 %, mayor en las personas de edad, casi del 50 % en los de mas de 65 años. Es importante establecer con rapidez los protocolos de actuación con las características clínicas, epidemiológicas y de prevención.

La influenza aviar es una infección causada por un Orthomixovirus del tipo A de la gripe, en que las aves migratorias y patos salvajes son el principal reservorio. Los virus aviaries corresponden a los H5, H7, H9. En 1997 se observó que el tipo AH5N1 saltó la barrera Inter.-especie y afectó a 18 personas de las que 6 murieron. A finales de 2003 y en el 2004 se ha descrito esta gripe de los pollos en Asia. La FAO ha insistido como la medida mas eficaz para su lucha el sacrificio de las aves en las granjas afectas. Se han establecido suprimir las importaciones de estos países. No hay evidencia del contagio interhumano a partir del contagio por aves, ni al hombre por vía alimentaria.

Abstract

SARS is a respiratory infection caused by Coronavirus (Nidoviruses, RNA) from which 3 groups are known. Group 1 affects dogs, cats, pigs, and the human agent is 229 E. Group 2 affects bovines or rodents, and the human agent is OC43. And group 3 corresponds to the avian pathology...

The epidemics emerged on February 2003 in Guangdong, South China, due to consumption of exotic animals (Civeta, etc.), and it spread through interperson contagion to other regions in Asia, America and Europe.

Incubation period is about 2-7 days. Transmission Of the virus is person-to person, but also by excretions and residual water. Basic reproductive rate is 2 to 4, and it is considered that 2,7 persons are infected from the initial case.

In June 2003, SARS affected over 8,000 people and 774 were killed. Mortality approaches to 10%, and it is higher among older people rising up to 50% in those aged over 65 years.

It is important to quickly establish action protocols regarding clinical, epidemiological and prevention aspects.

Avian influenza is an infection caused by type A Influenza Orthomixovirus, in which migration birds and wild ducks are the main reservoir. Avian viruses correspond to H5, H7, H9. In 1997 it was observed that type AH5N1 jumped interspecies barrier and affected 18 humans, and 6 of them died.

At the end of 2003 and in 2004 this type of poultry flu was described in Asia. FAO has emphasized that sacrifice of chicken in affected farms is the most effective measure to fight against the disease. It has also been established suppression of imports from these countries. There is no evidence on interperson contagion from chicken contagion, nor on food-borne contagion to humans.

Definición: El SARS (Severe Acute Respiratory Syndrom) es una infección respiratoria causada por un Coronavirus. Esta enfermedad apareció en febrero del 2.003 en Asia y desde allí se extendió a otras partes de América Norte y Sur y a Europa.

Clínica: La sintomatología y semiología como indica su nombre corresponde a una infección respiratoria aguda severa con el patrón de una neumonía atípica con áreas confluentes e intersticiales, que la tomografía axial muestra áreas de consolidación subpleural. También hay casos que cursan con diarrea, por lo que el contagio se produce por gotitas respiratorias y por excretas.

La enfermedad tiene un período de incubación variable de 2 a 7 días, aunque puede ser mas largo, de una a dos semanas. Las manifestaciones prodrómicas son las de un síndrome febril con 38 °, cefaleas, mialgias, astenia etc. A continuación aparece el cuadro de neumonía atípica con hipoxemia ,que en un 10 % de los casos

requieren respiración asistida Muestran leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.

Están elevadas la alanin-amino transferasa, la creatinin cinasa, la LDH, niveles de Dimero-D, y están bajos el Na y K, así como el tiempo parcial de tromboplastina activado se prolonga. La mortalidad es próxima al 10 %, pero depende del tramo de edad afectado, menos del 1 % en los jóvenes <24 años, del 6 % entre personas de >25 años, del 15 % entre 45 y 65 años, y del 50 % en los >65 años..

La no actuación de los Antibióticos y los estudios con PCR, hasta el aislamiento y cultivo en células Vero permitió la identificación de el agente , un Coronavirus, que cumplía los postulados de Koch, por lo que la OMS lo consideró así el 16 de abril 03.

El virus está en grandes concentraciones en las secreciones respiratorias, y en menor cuantía en las excretas de los pacientes y en el periodo de convalecencia.

Categorías de caso, criterios: Los CDC según los criterios clínicos de laboratorio y epidemiológicos ha establecido las siguientes categorías:

Caso probable de SARS, que cumple los criterios clínicos de infección respiratoria y probable exposición al Coronavirus.

Caso confirmado: enfermedad compatible bien sea precoz, leve, moderada, o grave, confirmada por Laboratorio.

1. *Los criterios diagnósticos, de tipo clínico*, se establecen como: *Enfermedad precoz* con fiebre, escalofríos, cefalea, diarrea, odinofagia, rinorrea.

Enfermedad leve-moderada, fiebre de 38°, afectación respiratoria (tos, disnea)

Enfermedad respiratoria grave, lo anterior con evidencia de neumonía por radiología y distrés respiratorio agudo. La autopsia a veces lo confirma

2. *Criterios epidemiológicos*: exposición posible a un Coronavirus o SARS en los 10 días anteriores a la manifestaciones de enfermedad.

Viaje al extranjero donde se han detectado casos.

3. *Criterios de laboratorio*: detección de Anticuerpos (PCR, rt-PCR, ELISA, EIA etc) por una prueba validada. O aislamiento del Virus o RNA a partir de una muestra clínica

4. *Criterios de exclusión*: puede explicarse el proceso por otro diagnóstico.

La no presencia de anticuerpos a la 4 semanas del comienzo.

EXTENSIÓN DE LA EPIDEMIA DE SARS

Fue detectada por primera vez en Guangdong al Sur de China, en noviembre de 2002, el 15 de marzo del 2003 la OMS alerta a las autoridades sanitarias, médicos y a las personas que viajan del riesgo emergente, considerando como «hot zones» de SARS, China, Hanoi, Singapur, Toronto. A finales de abril se estiman 4.000 casos, el 2 de mayo 6.000, el 8 de mayo 7.000, en este momento que coincide con el mayor pico de la epidemia se detectan unos 200 casos diarios, el 3 de julio se habían diagnosticado 8.000 pacientes. El reservorio son los animales que albergan los Coronavirus, como la Civeta el principal implicado, por el consumo humano en la última epidemia en Guangdong en China, pero también los mapaches, el hurón y el gato pueden ser reservorios. El microbiólogo Yi de la Universidad de Hong Kong se traslada a Guangzhou y en el Xinyuan Market compra civetas por 6 \$ cada una. Este animal es una «delicadeza», encuentra 16 casos positivos de 21 animales El negocio de animales exóticos en Guangdong es de 100 a 200 M de \$. Persuade al Dr Zhong director del Instituto de Enfermedades Respiratorias, que había instaurado el tratamiento de los casos de SARS. Al comparar los árboles filogenéticos de estos virus RNA, de la civeta y de los humanos eran más que similares, eran idénticos.

Los casos de la epidemia se producía en el entorno familiar, en medios donde el hacinamiento era intenso, o con alta densidad de población hoteles, hospitales etc.

La Tasa reproductiva básica es decir el patrón de contagio, obedece a la formula:

$Ro = S / A \cdot D$, donde S indica el número de susceptibles, A el tiempo de adquisición de la infección y D duración de la protección por Anticuerpos etc, también se ha utilizado la $Ro = \beta CD$, siendo C los Contactos y D duración de la enfermedad, y β la peculiaridad de transmisión de la infección. En la estudiada en Hong Kong era de 2 a 4. Riley estima que los casos secundarios eran de 2,7 por caso inicial. El virus se transmite persona a persona, pero también a través por las excretas y aguas residuales de los edificios. En Toronto la epidemia fue introducida por una señora que visitó a sus parientes en Hong Kong en febrero 2003. En Canadá se produjeron 251 casos con 43 muertes. En Hong Kong 1.755 casos y 299 muertes., en China 5.237 casos y 349 muertes, en Taiwán 346 casos y 37 muertes, en Singapur 238 casos y 33 muertes. En total 8.098 casos

y 774 muertes. Un nuevo rebrote epidémico ha surgido en abril del 2004, por la contaminación de Laboratorio en China y a casos familiares en su entorno.

ERRADICACIÓN

Una efectiva intervención sobre la cadena epidemiológica puede interrumpir la transmisión. Para ello es necesario el diagnóstico precoz con pruebas de Sensibilidad, Especificidad y Valor predictivo. Si se rompe la cadena epidemiológica del contagio persona-persona el agente no sobrevive con lo que la epidemia se puede agotar. La existencia de animales reservorios complica la erradicación, por lo que se debe evitar el contacto con los animales que se conoce puedan ser reservorios para estos Coronavirus.

Los Coronavirus que afectan a las personas pertenecen al grupo 1 HCoV 229E, y al grupo 2, HCoV, OC43.

La detección se hace mediante pruebas para detectar los Anticuerpos IFA (Indirect fluorescent Antibody), o ELISA. El aislamiento en cultivo de tejidos, el test PCR o RT-PCR (reverse transcriptasa). El no presentar Anticuerpos específicos a las 3 semanas del comienzo de la sintomatología hace descartar el caso sospechoso.

VIROLOGÍA DE LOS CORONAVIRIDAE

Pertenecen al orden de los Nidovirales, familia Coronaviridae, genero Coronavirus Son virus +RNA de 60 a 130 nm de diámetro, el más grande de los conocidos, las partículas virales que se proyectan en su superficie le dan esa forma de corona. Se distinguen la glicoproteína de la Spicula S de 180-220, la proteína de la membrana M de 23-35, la proteína de la nucleocapside 50-60, una pequeña proteína en la envoltura E de 9-12, y la Hemaglutinina Esterasa HE de 65 kDa. Cuando el virus invade la célula y se replica produce una larga secuencia proteica que la proteasa principal, que es muy sensible al pH, recorta para formar nuevas partículas de virus, lo que puede ser importante para el desarrollo de fármacos bloqueantes de la misma.

Pertenecen a 3 *grupos*: *el grupo 1* canino, felino con peritonitis infecciosa (FIPV), hemaglutinante encefalomiелitis del cerdo (HEV),

y el humano 229E; *el grupo 2* bovino, murino hepatitis (MHV), y el humano OC43, y *el grupo 3* de virus de bronquitis aviarias (IBH). Marra ha propuesto un grupo 4.

Se distinguen la familia y el género de los Arterivirus, que causa arteritis equina. También se describe el género Torovirus. Todos ellos tienen como huésped a los vertebrados. La OMS ha dedicado el descubrimiento del patógeno del SARS al médico italiano Carlo Urbani, pues fue el primero en detectar la enfermedad en Hanoi (Vietnam) y murió por neumonía el 29 de marzo.

Se han comercializado diversas vacunas de tipo veterinario para prevenir estas infecciones, excepto para las bronquitis infecciosas de las aves. La glicoproteína S (spiculas) del virus es un buen antígeno, para la posible preparación de vacunas. En el Centro de Ciencias genómicas de la Agencia Oncológica Canadiense han descifrado el código genético con 29.736 pares de bases de nucleótidos; es el más grande de los conocidos. La secuencia del virus permite desarrollar nuevos test diagnósticos y realizar vacunas preventivas.

En el NIAID Kanta Subbarao ha descubierto que los ratones desarrollan anticuerpos frente al virus del SARS, que, aunque no enferma al ratón el virus, es capaz de adherirse e infectar a las células de las vías aéreas; los anticuerpos que impiden que nuevos virus infecten pueden transferirse a otros ratones y protegerlos, por lo que el sistema inmunitario del ratón es un buen modelo de estudio para probar la potencial eficacia de vacunas y para probar fármacos.

Una vacuna de DNA del Coronavirus del SARS codifica una proteína de la cubierta por la que se adhiere el virus, que no produce infección, pero sí reduce la carga viral en ratones, según Gary Nabel (Nature 2004; 428: 561-564).

PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN

Es posible la eventualidad de un nuevo brote epidemiológico estacional, por las características epidemiológicas de estos virus respiratorios. En Madrid se han elaborado unos Protocolos de actuación que constan de varias fases, desde la sospecha de infectados con el consiguiente aislamiento hasta la confirmación del caso. Para el diagnóstico se sigue también un protocolo. Los posibles infectados se deben remitir a un Hospital de referencia con adecuado sis-

tema de aislamiento, de habitaciones individuales con presión negativa, como puede ser el Hospital Carlos III de Madrid, donde se hayan establecido protocolos adecuados de medidas preventivas para evitar los contagios nosocomiales. Es preciso, pues, la formación de un comité multidisciplinar, el refuerzo de personal, la habilitación de zonas de aislamiento, y protocolos diagnósticos y terapéuticos

Todavía **hay incógnitas que deben aclararse:**

- Cómo es la distribución de los Coronavirus en los animales reservorios.
- Qué factores determinan los periodos de silencio Inter.-epidémicos.
- Cuál es la concentración de virus o carga viral en los distintos tejidos.
- Si existen portadores sanos, y excretan virus en cuantía suficiente para infectar.
- Cuáles son las manifestaciones mínimas para detectar un caso índice.
- Por qué los niños padecen con menos frecuencia el SARS.
- Qué importancia juega la posible comorbilidad con Clamidias etc.

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE LA INFLUENZA AVIARIA

Definición: La influenza aviar o «gripe de los pollos» es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la gripe A, en la que las aves son vulnerables, y las aves migratorias y concretamente el pato salvaje son su principal reservorio. Las aves de corral domésticas en particular los pollos y los pavos son muy vulnerables. Los virus tienen forma esférica en los que sobresalen unas espículas de la membrana viral, la Hemaglutinina HA formada por un trimero de polipéptidos de un PM de 224.640 y la Neuraminidasa NA, una enzima que cataliza las terminaciones del ácido siálico con un PM de 240.000. Las variaciones antigénicas en estas HA y NA originan los distintos tipos virales, distintos en cada epidemia. Se conocen 15 subtipos de virus que infectan a las aves, con amplios reservorios, los de mayor virulencia han sido los causados por el tipo A, subtipos H5, H7, H9.

Los cuadros clínicos varían desde sintomatología leve a altamente contagiosos y de gran mortalidad.

Virología: Pertenecen a la familia Orthomixoviridae; son virus – RNA, con los géneros Influenzavirus A, B, C. Los virus A son los mas epidémicos, producen pandemias, los B son endémicos, y C más leves y circunscritos. Los virus A infectan a una gran variedad de animales, el reservorio es las aves acuáticas; los subtipos que más pueden circular a través del hombre son el H1N1, H1N2 , H3N2, etc.

Aspectos históricos: En 1931 Shope describe la gripe del cerdo; en 1933 Andrew y Laidlow aislan el virus y Smith en el hurón el sub-tipo A; en 1934 Burnet lo cultiva en embrión de pollo; en 1939 Francis y McGill descubren el B; en 1945 Hirst describe el fenómeno de la Inhibición de la Hemaglutinación IHA; en 1950 se describe el tipo C.

La epidemia denominada gripe «española», que causó unos 22 M de muertes antes de conocerse el virus, en cadáveres mantenidos en Alaska ha permitido la reconstrucción de la glicoproteína HA, que se une a un receptor de la célula huésped; era un virus A H1 N1 Sw con características de virus aviares. Se conocen 15 serotipos diferentes de HA. En 1957 surgió en Singapur el A H2 N2, y causó 2 M de muertes. En 1968, en Hong Kong, surge el H3N2. En 1976 aparece en EE.UU. un H1N1 swine-like, en 1977 surge de nuevo el H1N1, la denominada *gripe rusa*. En 1997 el H5 N1 y en 1999 H9N2; en 2003 de nuevo H5 N1 y H7N7 y en el 2004 H5N5 los de tipo aviar con contagios humanos.

Virus aviares: Los brotes surgidos de los subtipos aviares corresponden pues al H5, H7, H9. El pato salvaje es uno de los centros de diseminación de virus. El cerdo puede actuar de mezclador de virus, pero no necesariamente pasan por este animal.

Los receptores de las células al virus son derivados del ácido siálico o neuramínico para los virus humanos 2-6 galactosa sustituido de la glicoproteína, para los aviares 2-3 sustituido del ácido siálico.

Se ha visto que algunos de estos virus pueden saltar la barrera inter especies y afectar al hombre, como en el brote de Hong Kong de 1997, que afectó a las aves y produjo 18 casos humanos con 6 muertes. Se implantaron unas medidas eficaces, pues hasta febrero de 2003 no se produjeron 2 casos en Hong Kong y 1 murió. En 1999 en Hong Kong se detectó en niños A H9 N1 pero la epidemia fue leve y autolimitada. En el 2003, en la industria avícola de Holanda, se constataron 89 infecciones humanas por el AH7N7; murió un

veterinario. En el final del 2003 y comienzos del 2004 se han descrito casos de AH5N1 entre la producción aviar de Asia, en Corea del Sur, Japón, Indonesia, Vietnam, Tailandia, Laos, Camboya y China. También se ha descrito en Delaware en EE.UU. y en la Columbia británica de Canadá (H7N3).

En el 2004 se han confirmado pacientes que murieron por gripe AH5N1 en las ciudades de Hanoi y Ho Chi Minh en Vietnam.

Variaciones antigénicas: Son virus que carecen en su replicación de los mecanismos de «corrección de pruebas» con lo que no pueden reparar los errores surgidos en este proceso, por lo que la cepa original cambia hacia una nueva variante antigénica que se denomina «*deriva*». Esto es lo que obliga a vigilar las cepas surgidas para preparar las vacunas adecuadas.

Pero presentan, además, otra característica: es su capacidad de intercambiar material genético con subtipos de diferentes especies; este proceso de recombinación de los dos virus originales y producir un subtipo distinto es lo que se conoce como cambios antigénicos mayores o «*shift*», dando lugar a pandemias de gran mortalidad.

Hay que considerar también las derivas o cambios menores de los virus en las epidemias gripales; así, la cepa A/Fujian 411/2002 (H3N2) presenta 13 cambios antigénicos en sus aminoácidos, lo que ha producido epidemias más tempranas y graves a finales del año pasado, según un estudio reciente del CDC (MMWR) 2004.

La mortalidad por gripe puede ser directa por una neumonía viral aguda, a veces fulminante como en la pandemia del 1918. Puede ser indirecta en enfermos crónicos, cardiovasculares, respiratorios EPOC, nefróticos, diabéticos, etc., y debido a una infección secundaria por bacterias resistentes a los antibióticos.

En las pandemias se señala la Fase de alerta, que en la fase 0 se refiere al período interepidémico, la fase 1 con emergencia de un nuevo virus (HA/NA), fase 2 varios focos de infección de dicho virus (fuera de Europa), la fase 3 cuando se aísla en Europa, la fase 4 la pandemia afecta al país, y 5 vuelta a la fase interepidémica 0.

El contagio de las cepas aviares. Así el contacto directo o indirecto de las aves domésticas con las aves migratorias acuáticas es una de las causas de las epidemias. El hacinamiento de estos animales vivos en los mercados, el contacto con excretas de los mis-

mos son fuente de contagios. Se ha visto que incluso virus de baja patogenicidad después de circular en poblaciones de aves de corral, pueden mutar y convertirse en hiperpatógenos.

Uno de los virus mas patógenos H5 N1 puede ser eliminado en gran cuantía por las heces, puede sobrevivir largos períodos en los tejidos de los animales enfermos y en el agua hasta 4 días a 22° y un mes a 0°. La epidemia por este virus que comenzó en la República de Corea en diciembre del 2003 se ha extendido a otros países asiáticos, Camboya, China incluida Taiwán, Indonesia, Corea del Sur, Japón, Laos, Tailandia, Vietnam. En Japón se han detectado cinco cuervos infectados. En la Columbia Británica (Canadá) ha aparecido un H7N3 muy virulento para las aves pero no para los humanos. Ha aparecido algún caso menos virulento en EE.UU.

Esta cepa ya demostró su capacidad de infectar al hombre en 1997, y lo ha repetido en el 2004 en Vietnam, con 22 pacientes de los que 15 murieron, y en Tailandia con 11 casos de los que murieron 8, que se han asociado al contacto con aves enfermas, pero la OMS no tiene información que se transmita la enfermedad persona a persona. En el análisis científico del equipo de Enfermedades Tropicales del Hospital de Ho Chi Minh de Vietnam y del equipo de la OMS Jeremy Farrar y Peter Horby, analizando 10 vietnamitas infectados por el virus de la gripe A, confirmados por RT-PCR (transcriptasa reversa), indican una elevada mortalidad del 80 %, y un plazo desde la infección a la muerte de 9 días. En 8 pacientes se documentó un estrecho contacto con aves en la semana anterior, lo que sugiere un período de incubación de 2 a 4 días. Las características clínicas al ingreso fueron fiebre, tos, diarrea y respiración entrecortada, alteraciones en las placas de tórax. El laboratorio muestra una linfopenia y trombocitopenia, marcada inversión CD4/CD8. La recuperación de los linfocitos se produjo en los 2 sobrevivientes. Se cultivaron los virus en células de riñón de perro de una sola capa de Madin-Darby, y se efectuaron pruebas de inmunofluorescencia.

Tratamientos. Parte de los datos epidemiológicos se obtuvieron de las entrevistas con los pacientes o sus familiares y de las historias clínicas. A 5 pacientes se trataron con inhibidor de la Neuraminidasa: Ozeltamivir (35 mg 2 veces al día) durante 4 días. A dos pacientes Ribavirina (800 mg y 400 mg 3 veces al día. Todos los pacientes tenían un deterioro importante del intercambio de gases (*N. Engl. J. Med.* 2004, 350: 1179-88).

Los antivirales empleados son los inhibidores de la replicación como la Ribavirina. Los inhibidores de los canales iónicos Amantadina, Rimantadina. Los inhibidores de la Nerraminidasa Zanamivir, Ozeltamivir.

La secuencia del virus muestra que todos los genes son de origen aviar y no han adquirido genes humanos, lo que incrementaría la capacidad de transmisión interhumana. Los laboratorios de la red global de Vigilancia de Influenza de las cepas de 1997 de Hong Kong y la más reciente de 2003 indican diferencias significativas por mutación del mismo. Las campañas de prevención evitaron la epidemia de gripe aviar en 6 años.

La exposición ocupacional aumenta el riesgo de la transmisión de virus como el de la Influenza A H5 N1 de aves a humanos, por lo que los avicultores, trabajadores de limpieza de excretas de estas aves por la exposición al virus son los de más riesgo.

MEDIDAS DE PROTECCIÓN, PREVENCIÓN Y CONTROL

La OMS y FAO y la Organización Mundial para la Salud Animal colaboran para establecer medidas de protección a efectos de la salud pública internacional .

La FAO insta al sacrificio masivo de pollos y pide ayuda internacional para compensar a los avicultores. La OMS ha iniciado acciones de apoyo nacionales para la investigación de brotes en Asia, y en humanos de detección rápida del H5N1, así como producción de vacunas.

La OMS ha advertido que si el virus aviar se recombinara con el de la gripe humana y produjera un nuevo patógeno con capacidad de transmisión interhumana podrá ocasionar una epidemia de una gravedad extrema.

Medidas de control

Vigilancia y diagnóstico adecuado de las enfermedades respiratorias.

Medidas de aislamiento y cuarentena de las zonas infectadas.

Sacrificio de lotes infectados. Destrucción y esterilización de material contaminado.

Vacunaciones frente a Serotipos patógenos H5, H7 (vacunas autorizadas).

Programa de bioseguridad

Limpieza y desinfección de todo el material

Barreras físicas

Control de personal y tráfico

Cloración y desinfección de los circuitos de agua

Control de roedores y de aves salvajes.

Sacrificio de animales en los países afectados. Se deben sacrificar todas las aves enfermas en las granjas y de lotes en contacto, como medida eficaz para abortar la epidemia, como preconiza la FAO, procurando ayuda financiera a los afectados. Se estima que hasta el momento se han sacrificado unos 100 millones de aves para mantener la epidemia bajo control, 36 M en Tailandia, 36 M en Vietnam, 15 M en Indonesia, 5 M en China, 4 M en Pakistán.

Tailandia y Vietnam pretendían anunciar el fin de la gripe aviar. Pero la OMS no lo considera así, ya que por la experiencia acumulada, incluso en países con mejores sistemas de vigilancia, recursos adecuados y más limitados geográficamente, el control ha requerido hasta 2 años. También la FAO indica que aunque no hubiera animales con evidencias clínicas, no significaría que el Virus no siguiera circulando en el medio ambiente. La industria avícola tailandesa que mueve unos 1.200 M \$ al año ha sufrido un grave revés, ya que sus exportaciones a la UE y Japón que son sus dos principales clientes, las tienen prohibidas. La FAO insiste que antes de reponer los animales en las granjas hay que tomar unas estrictas medidas, y expertos internacionales tendrán que certificar la erradicación, antes de permitir las exportaciones.

Los trabajadores que participan en el sacrificio de aves deben de estar protegidos con ropa, calzado y equipos adecuados, deben estar vacunados contra los virus gripales e incluso tomar medicamentos antivirales como profilácticos,

Los casos y defunciones recientes en Vietnam y Tailandia por H5 N1 están asociados al contacto con aves enfermas, no hay información sobre la transmisión persona a persona. Los países mas afectados por estos virus son Camboya, Indonesia, Japón, R. de Corea,

Laos, China, Tailandia y Vietnam. Estos últimos tres países pretendieron anunciar el fin de la cuarentena, por lo que supone de pérdidas económicas el cese de las exportaciones, pero la OMS no lo estima así pues otros países, incluso con un sistema de control más desarrollado, han tardado más de 2 años en su erradicación.

Importaciones. Se prohíbe la importación de aves procedentes de países afectados y hacer un control exhaustivo de frontera de todos los productos avícolas. En España según datos del Ministerio de Agricultura en el mes de Enero pasado entraron 21.850 pollos procedentes de EE.UU., lo que no llega al 1 %, de las importaciones, con valor de 150.000 €. El 92,5 % de las importaciones proceden de Francia, Portugal y RU.

Los consumidores deben asegurarse que estos alimentos de aves y huevos estén lo suficientemente cocidos para que se destruyan los virus. Por el momento no es necesario evitar el consumo de estos productos.

Viajes. Los que viajan a estos países deben estar vacunados frente a la gripe, y no visitar mercados de aves vivas o granjas y contactos con estos animales. Las personas con alto riesgo de exposición a las aves infectadas se deben vacunar con las vacunas humanas de las cepas circulantes lo que permite reducir la coinfección con cepas aviarias

Vacunas. Las vacunas *antigripales trivalentes inactivadas* para los humanos (cepas circulantes en el año de AH1N1, AH3N2, y B), se deben vacunar todas las personas involucradas en el control de la epidemias y de los trabajadores que pueden transmitir la epidemias a personas de riesgo, contactos domiciliarios, además de las personas a riesgo > 65 años, los que viven en Residencias de ancianos, las personas afectas de enfermedades crónicas. En niños mayores de 6 años afectados de enfermedades crónicas está indicada la vacunación. Se dispone de vacunas de virus vivos atenuados adaptados al frío (2 cepas A y una B), aplicables por vía nasal.

Se disponen de *vacunas inactivadas para las aves* en emulsión oleosa, que reducen la mortalidad. En el control se puede utilizar aves centinelas no vacunadas en contacto con las vacunadas, si en estas centinela se aprecia una seroconversión indica que hay virus circulantes en el lote. No se deben utilizar vacunas vivas. No obs-

tante la aplicación de vacunas no está autorizada en Europa. El problema es que en caso de pandemia los embriones de pollo escasean, y en el caso del H5N1 este método de cultivo no es adecuado porque el virus mata al embrión de pollo antes que se haya desarrollado suficientemente, se está investigando con cultivos celulares, Debe modificarse el virus por ingeniería genética para su desarrollo en el embrión de pollo.

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria, ante la extensión e importancia de la influenza aviar conocida como «gripe del pollo» informa que la Agencia se mantiene en contacto con las Organizaciones de N.U., OMS, FAO, Instituciones Europeas y Agencias alimentarias de distintos países:

- Que esta epidemia se está presentando en los países asiáticos.
- Es una enfermedad conocida desde hace años en el ámbito de la sanidad animal y que excepcionalmente puede transmitirse al hombre, como se ha constatado en el Sudeste asiático, para lo que se requiere un contacto reiterado y próximo con animales enfermos.
- El contagio de las aves a los humanos es por vía inhalatoria.
- No hay evidencia de contagio al hombre por vía alimenticia.
- Las medidas propuestas por los Organismos internacionales de las N.U. adoptadas por la UE. Prohíben las importaciones desde las zonas asiáticas afectadas de aves vivas y productos no procesados., con un cierre cautelar de fronteras a las importaciones. Y evitar la posibilidad de contagio de aves domésticas y silvestres de Europa y por tanto de España.

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Ministerio de Sanidad y Consumo, 28 enero 2004.
- ANAD, K. *et al.*: *Coronavirus main proteinase structure: basis for design anti-SRAS drug Science* 2003; 300:1763-7
- ANDREWES, C.H.: «Epidemiology of Influenza». *Bull WHO* 8, 595, 1953.
- BELSHE, R.B.; MENDELMAN, P.M. *et al.*: «The efficacy of live attenuated, cold adapted, trivalent intranasal influenza virus». *N.Engl.J.Med.* 1998; 338: 1405-12.
- BROWN, E.G. *et al.*: «Comparative analysis of the SARS Coronavirus: a good start to a long journey». *Lancet* 2003; 361: 1756-7.
- CDC Update Outbreak of SARS Worldwide, *MMWR* 3; 52: 241-48.
- CDC SARS Singapore 2003. *MMRWR*2; 52: 405-11.

- CDC SARS –Taiwan 2003. MMWR2; 52: 461-66.
- Ciba Symposium Biology of Mixovirus Infection, *Ciba Summit N.J.* 1964
- COUCH, R.B. *et al.*: «Influenza its control in persons and populations». *J.Inf.Diseases* 153, 431-440, 1986
- DEL REY CALERO, J.: *Método epidemiológico y salud de la comunidad Interamericana*. McGraw Hill, 1989.
- DEL REY CALERO, J.; Calvo, J.R.: *Como cuidar la Salud*. Harcourt Brace. Madrid, 1998.
- DROSTEN, C. *et al.*: «SARS Identification of a novel Coronavirus in patients with SARS». *N.Engl.J.Med.* 2003 b ; 9:325-27.
- DYE, C. *et al.*: «Modeling the SARS epidemic». *Science* 2003 published online May 23.
- ENSERINK, M.: «Infectious Diseases. Clues to the animal origin of SARS». *Science* 2003a; 300: 1351.
- HATTA, M. *et al.*: «Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 viruses». *Science* 2001; 293: 840-2.
- HOLMES, K.V.: «SARS Coronavirus a new challenge for prevention and therapy». *J. Clin Inv* 2003; 111: 1605-9.
- HOLMES, K.V.; ENJUANES, L.: «The SARS coronavirus: a postgenomic era». *Science* 2003; 111: 1605-9.
- HANNOUN, C. *et al.*: «Survey of Influenza laboratories and surveillance methods in Europe». *Europ J. Epidemiology* 2000; 16: 217-22.
- IZURIETA, H.S.; THOMPSON, W.W. *et al.*: «Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children». *N.Engl.J.Med.* 2000; 342: 232-9.
- KILBOURNE, E.D. *et al.*: «Immunology methodology» in *Influenza diagnosis and research*.
- KILBOURNE: «Future influenza vaccines and the use of genetic recombinants». *Bull. W.H.O.* 41: 643, 1969.
- MANDELL, G.L.; DOUGLAS, R.G.; BENETT, J.E. 5 ed. Churchill Livingstone. Philadelphia 2000.
- MARRA, M.A. *et al.*: «The Genoma sequence of the SARS- associate Coronavirus». *Science* 2003; 300: 1399-404.
- MENDELMAN, P.M. *et al.*: «Safety, efficacy and effectiveness of the Influenza virus vaccine, trivalent, types A,B live cold adapted», *Vaccine* 2001; 19: 2221-6.
- MURPHY, B.R. *et al.*: «Avian-human reassortant influenza. A viruses derived by mating avian and human influenza virus». *J. Inf. Dis.* 1984; 150: 841-50.
- VON MAGNUS, P. *et al.*: Report series 408 WHO. Geneva 1969.
- PEIRIS, M. *et al.*: «Human infection with influenza H9N2». *Lancet* 1999; 354: 16-7.
- PEIRIS, J.S. *et al.*: «Coronavirus as possible cause of SARS». *Lancet* 2003, 361: 1319-25.
- PIEDROLA, G.: *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10 ed. Masson. Barcelona 2001.
- RILEY, S. *et al.*: «Transmission Dynamic of the etiological agent of SARS in Hong Kong». *Science* 2003; 300; 1961-6.

- ROSLING, L. *et al.*: «Pneumonia causes panic in Guandong province». *BMJ* 2003; 326: 416.
- SCHULZE, J.T.: «Structure of Influenza Virus». *Virology* 47: 181, 1972.
- SPURGEON, D.: «Toronto succumb SARS a second time». *BMJ* 2003; 1162.
- SUZUKI, Y. *et al.*: «Sugar Caín and receptors and determinants of host range of influenza virus». *Congress Series Elsevier* 2000; 21-5.
- TRAN TINH HIEN; FARRAR, J.; HORBY, P.: *N. England J.Med.* 2004; 350: 1179-88.
- YEOH, E.: «National Response to SARS Peoples Republic China». *World Global Conference on SARS 18 jun Kuala Lumpur*.
- WHO Influenza Pandemic Preparedness Plan 1999. WHO document.
- WHO SARS status of outbreak and the lesson for the immediate future. Geneva 2003.
- WHO Can SARS be eradicated or eliminated 2003.
- WHO Collaborative Network for SARS Diagnosis: a multicentre collaboration to investigate the cause of SARS. *Lancet* 2003; 36: 1730-3.

**DATOS ACTUALES SOBRE VIRUS DE LA GRIPE
DE PATOS SALVAJES Y POLLOS, Y VIRUS
DE LA GRIPE TIPO C.
AGENTES ANTIGRIPALES (*)**

***PRESENT DATA ON INFLUENZA VIRUS ISOLATED
FROM DUCKS AND CHICKENS, AND INFLUENZA
VIRUS C. ANTI-INFLUENZA DRUGS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CABEZAS
FERNÁNDEZ DEL CAMPO (**)

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
Catedrático Emérito de la Universidad de Salamanca

Resumen

Dentro de los amplios campos de investigación de la Glicopatología y la Glicoterapéutica, el estudio de los tres tipos de virus de la gripe humana (A, B y C), el de la gripe de diversas especies de aves (particularmente las migratorias como el pato salvaje, por ser un reservorio de virus), así como el de los agentes que pueden prevenir o vencer epidemias/pandemias ocasionadas por la mayor parte de estos virus, constituye un área de relevante interés, no sólo científico sino por la enorme repercusión sanitaria y las cuantiosas consecuencias económicas.

(*) Extracto de la Ponencia dictada en la Real Academia Nacional de Medicina el 31 de marzo de 2004, con el título: «Virus de la gripe: Algunos aspectos enzimáticos. Nuevos agentes antigripales». También incluye lo esencial de la Conferencia impartida en la Real Academia Nacional de Farmacia el 1 de abril de 2004, con el título: «Glicopatología y Glicoterapéutica: nuevos datos. (Sobre virus de las gripes aviarias y humana. Agentes antigripales)».

(**) La parte experimental de los trabajos de nuestro laboratorio aquí reseñados ha sido realizada en colaboración principalmente con los Dres. M. Cabezas (†), E. Villar, C. Sánchez-Bernal, A. García-Sastre e I. Muñoz-Barroso; también, en menor proporción, con otros miembros indicados en la bibliografía. Asimismo, los resultados conseguidos han sido fruto de una prolongada cooperación mantenida con el Prof. C. Hannoun, y sus colaboradores P. Eid, B. Fizon y J-C. Manuguerra, del Instituto Pasteur de París.

La investigación iniciada por algunos miembros del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca a mediados de la década de 1970, desarrollada después en estrecha cooperación durante una veintena de años con la «Unité d'Ecologie Virale» del Instituto Pasteur de París (Prof. Claude Hannoun y colaboradores), ha logrado la realización de una veintena de trabajos que se han centrado principalmente en el estudio teórico-experimental de:

- La actividad sialidásica (=neuraminidásica) de los virus de la gripe humana tipos A y B.
- La actividad acetilesterásica del virus tipo C en humanos y en perros.
- La actividad sialidásica del virus tipo A del pato salvaje y del cerdo, en comparación con la de procedencia humana.
- Ciertos inhibidores de dicha actividad sialidásica como valiosos agentes antigripales, además de las vacunas, especialmente útiles en el caso de posibles pandemias futuras de gripe, originadas en aves.

Palabras clave: Gripe de patos salvajes.—Gripe de pollos.—Virus tipo C de gripe humana y de perros.—Antigripales: Inhibidores de la neuraminidasa (sialidasa).

Abstract

Present data on influenza virus isolated from ducks and chickens, and influenza virus C. Anti-influenza drugs.

Within the broad field of Glycopathology and Glycotherapeutics, research on influenza virus types A, B and C from humans and several bird species (particularly migratory birds such as ducks, since they are reservoirs for viruses), as well as the search for improved drugs designed for the prevention or treatment of epidemics/pandemics produced by most of those viruses are issues of relevant interest not only from a scientific point of view but also for repercussions on health and the important economical consequences.

The research work begun by the author and collaborators at the Department of Biochemistry and Molecular Biology of the University of Salamanca (Spain) in the middle of the 1970's, developed later in close cooperation with the «Unité d'Ecologie Virale» of the Pasteur Institute of Paris (Prof. Claude Hannoun and collaborators), has been published in about twenty papers that mainly focus on the theoretic-experimental study of:

- The sialidase (neuraminidase) activity of human influenza viruses types A and B.
- The acetylesterase activity of type C virus from humans and dogs.
- The sialidase activity of type A virus from ducks and pigs, in comparison with that of humans.
- Certain sialidase inhibitors as useful anti-influenza drugs, especially in the case of possible future influenza pandemics of avian origin.

Key words: Duck influenza.— Chicken influenza.— Type C influenza virus from humans and dogs.— Anti-influenza drugs: Neuraminidase (sialidase) inhibitors.

1. INTRODUCCIÓN

La actual **Glicociencia** puede considerarse integrada por las ramas siguientes: **Glicobiología** (surgida a comienzos de la década de 1970 como materia específica, aunque sus orígenes son coincidentes y compartidos con los de la Bioquímica, a finales del siglo XIX); la **Glicopatología**, la **Glicoterapéutica**, la **Glico(bio)tecnología** y una incipiente **Glicogenética**.

Mientras que la Glicobiología se centra frecuentemente en el estudio de las funciones de los **glicoconjugados** (moléculas resultantes de la unión fuerte entre un compuesto glucídico, también llamado glicánico, y otro que puede ser protídico o lipídico, o con ambos), en condiciones normales o fisiológicas, la Glicopatología atiende a este estudio cuando las circunstancias son anormales (patológicas); mediante la ayuda suministrada por la Glicoterapéutica se intentará remediar esas disfunciones en que se hallan implicados los glicoconjugados gracias a la participación de los compuestos obtenidos por técnicas químicas (Glicotecnología) o bioquímicas (Glicobiotecnología), que actuarán preventiva o curativamente, o como agentes de diagnóstico, etc. (1).

A diferencia de otras ramas de la Bioquímica y la Biología Molecular —de las que puede considerarse como una derivación y con las que comparte numerosos aspectos estructurales y funcionales—, la Glicociencia (en particular la Glicobiología) ha merecido menor atención que aquéllas, siendo considerada por algunos autores como verdadera «Cenicienta» de la Ciencia. Todavía en el año 2001, de ello se lamentaba el prestigioso especialista S. Roseman (2), al mismo tiempo que ofrecía una explicación a este hecho cuando decía (traduciéndolo nosotros al español):

*«En esta importante edad de la Genómica, la Proteómica y la Proteómica funcional, mis colegas me preguntan frecuentemente por qué la Glicobiología aparentemente ha ido por detrás de los otros campos. La contestación más sencilla es que los glicoconjugados son mucho más complejos, diversos y difíciles de estudiar que las proteínas o los ácidos nucleicos. [...] Los glicanos son diferentes porque frecuentemente son flexibles y se ajustan a las necesidades fisiológicas. En otras palabras, **en estas sustancias, la función define la estructura, no viceversa**».*

Las **interacciones de los glicoconjugados** situados en la zona externa de la membrana citoplasmática pueden tener lugar con

numerosos agentes muy diferentes, pertenecientes o no a otras células. Esquemáticamente:

Interacciones de los glicoconjugados de la membrana
citoplasmática con: hormonas,
 enzimas,
 anticuerpos,
 glicoproteínas desialiladas,
 toxinas,
 bacterias y
virus.

1.1. Virus de la gripe: Composición y nomenclatura

Limitándonos a los virus causantes de la gripe o influenza, Kilbourne (investigador destacado y autor de una importante monografía sobre la gripe) decía en 1987 (3):

«Ningún virus ha sido mejor estudiado, pero de pocas enfermedades [como la gripe] se entiende menos. Las glicoproteínas del virus de la gripe han llegado a ser modelos para los biólogos interesados en el ensamblaje de la membrana y la función; el conocimiento de sus estructuras terciarias (y aun cuaternarias) aventaja al disponible para la mayor parte de otras proteínas».

Datos generales acerca de la composición y características de los virus de la gripe tipos A, B y C se hallan en los libros de Microbiología, Virología, Biología Molecular, etc., o en recientes monografías (3-5). Otra información particular puede encontrarse fácilmente en algunas publicaciones de nuestro laboratorio (6-10), de las que probablemente puede considerarse que siguen siendo más actuales y complementarias entre sí las de las referencias 7-10.

Recuérdese que en la superficie del virus de la gripe tipos A y B se hallan glicoproteínas como la **hemaglutinina, HA** (que facilita la fijación del virus a la célula hospedadora y su introducción en ella), y la impropriamente llamada **neuraminidasa, NA** (que debiera denominarse **sialidasa**) (6), que es una enzima (la EC. 3. 2. 1. 18), la cual evita la aglomeración de los viriones recién formados; por lo que contribuye decisivamente a que éstos se difundan en el ambiente.

Otros componentes de la envoltura son la bicapa lipídica (procedente de la célula hospedadora), y las proteínas M que (integran la matriz de dicha envoltura), siendo la actividad de la M2 la de facilitar el paso de protones, acidificando el medio. En el interior se hallan las proteínas no estructurales NS1 y NS2, así como las nucleoproteínas NP y el ARN; éste, precisamente de polaridad negativa, en forma de ocho segmentos (en los tipos A y B, y siete en el tipo C). También hay tres polimerasas (la PA, ácida, la PB básica y la PB2).

A diferencia de la actividad sialidásica de los tipos A y B, en el C es la actividad *0*-acetilesterásica (EC. 3.1.1.53) la que existe, asociada a una proteína que excepcionalmente posee, además de su actividad esterásica —no sialidásica—, las de fusión y hemaglutinación; por eso se la conoce como glicoproteína HEF, por poseer actividades **hemaglutinante**, **esterásica** y de **fusión**.

«Son la nucleocápsida (formada por las nucleoproteínas NP y el ARN, al que envuelven helicoidalmente) y la proteína M antígenos internos que permiten distinguir los tres **tipos** de virus de la gripe: A, B y C» (del C trataremos más adelante). «Pero son los antígenos de superficie (hemaglutinina, HA, y neuraminidasa, NA, sialidasa) los que definen los **subtipos** propios del tipo A» (7), y no distinguibles en el B ni en el C.

En la **nomenclatura** vigente se expresa, para los virus humanos: El tipo (A, B o C); el nombre de la localidad donde se encontró la nueva cepa o estirpe; el número de ésta; y las dos cifras últimas del año. Actualmente se conocen un total de hasta 15 subtipos de HA (sólo 3 en la especie humana), que se indican abreviadamente con una H; y 9 de neuraminidasa (2 en los humanos), indicados por una N. (Por tanto, nada tienen que ver estas abreviaturas con los símbolos del hidrógeno o del nitrógeno, respectivamente).

1.2. Ciclo biológico y aspectos epidemiológicos

Muy abreviadamente, las *etapas* del ciclo biológico del virus de la gripe (tipos A y B) podrían resumirse así:

1. Fijación selectiva del virus a la célula hospedadora.
2. Penetración superficial en ella, actividad en que participa la hemaglutina, seguida de procesos de fusión endosómica, etc.
3. Liberación del ARN vírico en el interior de la célula.

4. Síntesis de constituyentes del virión, utilizando los celulares.
5. Migración de constituyentes del virión desde el interior hasta zonas más periféricas de la célula.
6. Liberación de viriones desde la superficie externa de la célula, mediante la actividad de la sialidasa o neuraminidasa.
8. Lisis de la célula que fue infectada.

Estas etapas podrían ser englobadas en tres grandes *fases*:

- a) Fijación y penetración del virus en la célula.
- b) Formación de sus constituyentes, a expensas de los de la célula, que quedaría gravemente dañada.
- c) Liberación de los viriones formados.

Se comprende que cualquier agente que interrumpa dicho ciclo en cualquier etapa del mismo puede convertirse en un potencial fármaco especialmente útil. En la práctica, los mejores resultados se han conseguido por los que actúan en las *fases b* o *c*, según veremos.

Desde 1918 en que se intensificaron los estudios acerca de este virus, demostrándose que era el verdadero agente causante de la pandemia —y no lo era una bacteria—, los progresos principales se realizaron a partir de 1931, cuando Shope aisló el virus de la gripe del cerdo, siendo en 1933 cuando Smith, Andrews y Laidlaw aislaron el de la gripe humana. Por tanto, los datos acerca de estos virus hasta 1931 son únicamente indirectos, y generalmente difíciles de conseguir y hasta de interpretar.

En lo concerniente al **subtipo A (H1N1)**, se sabe que ha circulado entre 1933 y 1957. En 1957 se produjo el *cambio brusco* («*shift*» o «*cassure*», de las nomenclaturas anglosajona y francesa, respectivamente) que determinó la aparición de una pandemia, la llamada «*gripe asiática*», afortunadamente menos peligrosa que la de 1918-19, con el reemplazamiento de ambos antígenos de la superficie vírica (HA y NA), resultando así el subtipo A (H2N2).

Este subtipo se ha mantenido hasta 1968, en que el cambio brusco sólo afectó a la HA, originándose así el **subtipo A/H3N2**, con la denominada «*gripe de Hong Kong*». Actualmente continúa evolucionando.

De forma sorprendente, en 1977, ha reaparecido (en los humanos, pues seguía estando en los cerdos) el **A(H1N1)**, responsable de la llamada «*gripe rusa*», el cual se mantiene.

Además de estos subtipos A que se presentan en la especie humana, otros (hasta un total de 15), se han hallado en especies animales muy diferentes (véase más adelante).

El tipo B, de menor gravedad que el A en cuanto a patogenicidad, es conocido desde 1940, y continúa circulando, únicamente entre los humanos. Carece de subtipos.

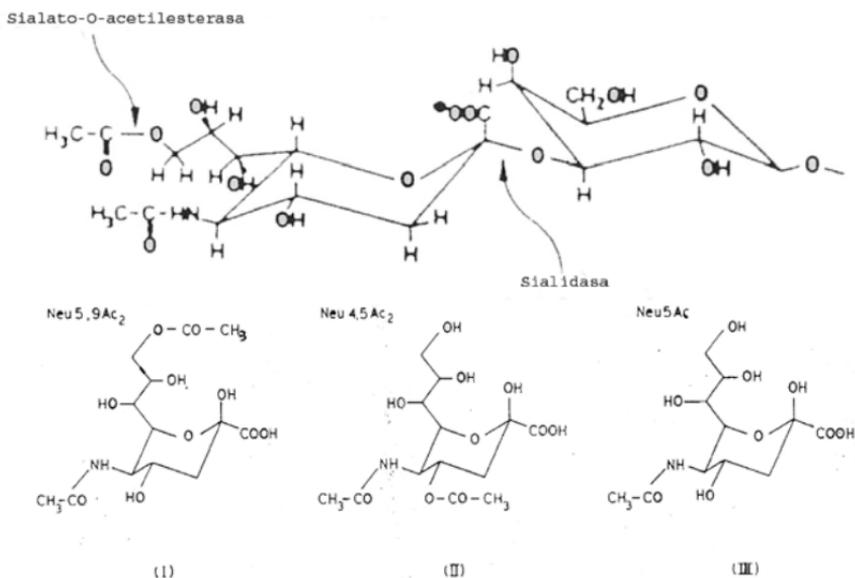
Ambos tipos experimentan cambios menores, que se detectan anualmente. Son los conocidos como *deriva* o *deslizamiento*, «*drift*» o «*glissement*», de las nomenclaturas española, anglosajona o francesa, según es sabido. De ahí procede la necesidad de actualizar la composición de las vacunas anualmente por lo general.

2. VIRUS DE LA GRIPE TIPO C

2.1. Características

Aun cuando es en 1947 cuando se descubrió por Taylor la existencia de un nuevo tipo de virus de la gripe, que se denominó C, la publicación de estos resultados no apareció hasta 1949 (7). El conocimiento de sus características avanzó lentamente, siendo desconocida la naturaleza exacta del receptor celular del virus todavía en 1985. En ese año, Herrler *et al.* indicaron que la enzima hidrolítica peculiar de este tipo no era la sialidasa sino la sialato-*O*-acetilesterasa (EC. 3.1.1.53), abreviadamente conocida como *O*-acetilesterasa, o también como acetilesterasa.

La acción de ambas se muestra en el siguiente esquema:



Trabajos de nuestro laboratorio han demostrado que la especificidad de esta esterasa es menos estricta de lo que se pensaba (11). (Precisamente esta publicación es una de las dos referencias-tipo en la lista de la Nomenclatura Oficial de Enzimas relativas a dicha esterasa) (12). Tales peculiaridades y la obtención de datos adicionales (9, 10) nos llevaron a proponer ya en 1991 al Comité Internacional de Taxonomía de Virus la adscripción de este tipo como un probable «nuevo género» distinto del correspondiente al virus de la gripe tipos A y B (13).

2.2. Actividad esterásica del virus de la gripe tipo C. Su repercusión en la actividad sialidásica de los virus tipo A o B

La actividad *O*-acetilesterásica propia del virus de la gripe tipo C resulta útil para la actividad sialidásica de los virus tipo A o B, según se ha demostrado experimentalmente por primera vez mediante un trabajo de nuestro laboratorio (14).

En efecto, habiendo incubado en las condiciones adecuadas muestras del virus tipo C (Johannesburg/1/66), procedentes del Instituto Pasteur de París, como fuente de acetilesterasa, con sustratos naturales (principalmente glicoproteínas) conteniendo en la misma molécula los ácidos *N*-acetil-9-*O*-acetilneuramínico (fórmula I del esquema anterior) y ácido *N*-acetilneuramínico (fórmula III), y sometiendo seguidamente el producto resultante de la acción esterásica a la acción de la sialidasa de los virus de la gripe tipo A [(Singapore/6/86) (H1N1) o Shanghai/11/87 (H3N2)], se obtuvo un rendimiento final, en cuanto a liberación de ácido *N*-antilneuramínico, de una cuantía entre doble y triple respecto al conseguido cuando se realizó un experimento paralelo en el que la acetilesterasa no pudo actuar por haber sido inactivada previamente al someter al calor dicho virus.

Se deduce, pues, que la actividad esterásica del virus de la gripe tipo C puede ser favorecedora, por vía indirecta pero eficaz, de la actividad sialidásica del virus tipo A (y muy probablemente también del B); y, por tanto, de la propagación de éstos.

Con sustratos, conteniendo ácido *N*-acetil-4-*O*-acetilneuramínico (fórmula II del esquema anterior) en lugar del *N*-acetil-9-*O*-acetilneuramínico —además de *N*-acetilneuramínico en la misma molécula—

, no se apreció diferencia significativa en condiciones paralelas a las del experimento precedente. La explicación lógica es que la sialidasa sólo actúa liberando la molécula del ácido *N*-acetilneuramínico de los sustratos que lo contienen, pero es inactiva sobre aquellos que llevan ácido *N*-acetil-4-*O*-acetilneuramínico; habiéndose comprobado que la posición en 4 del resto acetilo es un impedimento para la acción de esta enzima (15) y también para la acetilesterasa.

Precisamente un trabajo de nuestro laboratorio había participado anteriormente en el esclarecimiento de las peculiaridades de la especificidad de dicha sialidasa o neuraminidasa (EC 3.2.1.18), siendo una de las seis citas consideradas como referencias-tipo para la misma en la Nomenclatura Oficial de Enzimas (15, 16).

La discusión de estos aspectos no es faceta accesorio, puesto que tales cuestiones resultan decisivas cuando se intenta obtener inhibidores de la sialidasa que puedan ser útiles agentes antigripales, según se verá más adelante.

2.3. Datos sero-epidemiológicos sobre la infección por virus de la gripe tipo C en humanos y en perros en Salamanca

Ya en 1952 se realizó en EE.UU. el probablemente primer estudio epidemiológico acerca del virus de la gripe tipo C en humanos, cuando aún no se conocían algunas características importantes de este virus. Más tarde, se han llevado a cabo otros trabajos análogos en Inglaterra, Alemania, Japón, Francia y Filipinas.

Verosímilmente, el primer trabajo similar hecho en España es el efectuado en 1993 por nuestro laboratorio en colaboración con el Instituto Pasteur de París (17), limitado a 191 muestras de personas aparentemente sanas, habitantes de Salamanca, de edades comprendidas entre 2 y 80 años.

Sus sueros fueron ensayados en cuanto a la presencia o no en ellos de anticuerpos frente al virus de la gripe tipo C mediante pruebas de hemaglutinación-inhibición y de hemaglutinación.

Con el primer test, resultaron positivos un 60%, aproximadamente, de los sueros, hallándose los valores más elevados en el grupo de las edades comprendidas entre 16 y 50 años, siendo levemente inferiores en el de personas de edades mayores de 50 años, y, por último, notablemente más bajos en los de menos de 16 años.

De todo ello, se deduce que hubo intensa circulación de dicho

virus tipo C en Salamanca, al menos en esa época, eventualmente con repercusiones probables en las actividades de los tipos A o B, según se apuntó en párrafos anteriores.

Análogamente, un estudio similar hicimos también en 1993 (18) en 101 perros procedentes de las provincias de Salamanca y Burgos, usando las mismas técnicas antes indicadas.

Se detectaron anticuerpos frente al virus de la gripe tipo C en un 56% de las muestras.

Este tipo de virus, todavía considerado como exclusivo de la especie humana hasta hace pocas décadas, se sabe actualmente que puede hallarse también en otros mamíferos como los cerdos, como mínimo, e incluso en aves (18).

3. VIRUS DEL SUBTIPO A(H1N1) EN PATOS SALVAJES, CERDOS Y HUMANOS

En cooperación con el Instituto Pasteur de París, hemos investigado principalmente si, en patos salvajes, el paso a través del tracto digestivo (con valores de pH muy ácido y a temperaturas superiores a las de los humanos) podía tener o no repercusión en la actividad de la sialidasa del virus de la gripe aislado de estas aves migratorias (capturadas en la bahía del Somme, Norte de Francia, por C. Hannoun), en comparación con cepas del mismo subtipo A(H1N1) procedentes de cerdos y de humanos (19).

Se hizo un estudio experimental comparativo determinando en cuatro muestras de virus de procedencia humana, en tres de cerdos enfermos (una de ellas próxima a la histórica que se aisló en 1930), en tres del ave migratoria *Tadorna tadorna*, en dos de *Anas platyrhincos* (ánade real) y en una de *Anas acuta*.

Fueron determinados principalmente los siguientes parámetros:

a) Capacidad de infección de dichas cepas de virus a las temperaturas de 35°, 37° y 40°C.

b) Su capacidad de infección después de someterlas a tratamiento en medios con valores de pH 4.0 y 7.0.

c) La resistencia a la inactivación después de su calentamiento a 40°C durante 30, 60 y 90 minutos.

En general (y de forma resumida), se puede concluir que los valores obtenidos en la determinación de estos tres parámetros fue-

ron para las cepas procedentes de patos salvajes los más elevados, siendo notablemente más bajos los correspondientes a las cepas de humanos, y éstos sólo algo superiores a las de origen porcino.

«Estas diferencias de comportamiento pueden correlacionarse con la adaptación de los virus a sus hospedadores. La temperatura interna de las aves excede los 40°C y en ellas el virus gripal tiene un tropismo entérico, lo que implica el pasar por tramos del tracto digestivo en que el pH es muy ácido. Estos resultados no contradicen, sin embargo, la hipótesis de una posible filiación entre los ortomixovirus de aves y los de mamíferos» (19).

En lo concerniente al **virus de la gripe tipo A** —el más peligroso, según es sabido— actualmente **ya no hay dudas sobre la posibilidad de contagio entre especies diferentes**, incluso pertenecientes a grupos taxonómicos relativamente apartados. Pero ello no quiere decir que la patogenicidad sea la misma en unas y en otras especies; como tampoco son similares, a veces, las vías por las que se produce la penetración vírica; así, en los mamíferos la entrada es principalmente por vía respiratoria, mientras en las aves tiene ésta lugar a través del aparato digestivo. En la cloaca y en los excrementos de las aves, así como en las aguas de los lagos por donde transitan las aves migratorias, se hallan abundantemente virus de la gripe. Por otro lado, el contagio entre aves salvajes y domésticas también puede producirse fácilmente en algunas zonas.

Entre los mamíferos, el hurón es un animal especialmente sensible a la gripe; en menor grado, lo es también el visón (lo que ha causado pérdidas económicas cuantiosas, en ocasiones, a criaderos de Rusia y Escandinavia); y, asimismo, pero en menor medida, el caballo, el gato, el tigre, el leopardo; finalmente, la ballena, la foca... y hasta el murciélago...; pero se cree que no lo es el conejo.

En cuanto a otras aves distintas del pato salvaje, es sabido que las gaviotas, y en general las aves de zonas costeras, son igualmente importantes *reservorios de este virus*; el cual ha sido hallado también en palomas, faisanes y codornices.

Pero, especial interés presentan en este sentido las aves de corral y granja, tales como gallinas y pollos, según se resume a continuación, cronológicamente.

4. VIRUS CAUSANTES DE LA GRIPE EN POLLOS

En **1983:**

- La epizootia que produjo el virus **A(H5N2)** en **EE.UU.**, causó la muerte del 80% de las *gallinas*. Se erradicó sacrificando unos 17 millones de estas aves; lo que representó pérdidas por valor de unos 61 millones de dólares, de la época.

1997:

- En la revista «*Science*» del 2 de mayo de aquel año se describe que la epizootia provocada por una cepa del subtipo **A(H7N7)** de virus de la gripe, aparentemente no peligrosa para los humanos, pero sí para los *pollos*, obligó en **Holanda** y en zonas limítrofes de Bélgica al sacrificio de unos 20 millones de pollos. Además, el 17 de abril de aquel año, un veterinario que había visitado una granja de gallinas infectadas falleció en un hospital. Su autopsia reveló la presencia de virus en sus pulmones.
- El dato más significativo de dicho año de 1997 fue la detección de 18 casos de personas afectadas por virus de la gripe tipo **A (H5N1)** en **Hong Kong**; de ellas murieron 6. La prensa internacional ha difundido ampliamente esta noticia. Más tarde, se ha señalado que los virus que posean segmentos de genoma similares a los del virus H5N1 son especialmente peligrosos para los mamíferos.

1998:

- Diversos estudios demuestran que los virus *del pollo* pueden pasar *directamente a los humanos*, sin necesidad de transmisores intermediarios. Esto se ha confirmado posteriormente (20).
- A su vez, aunque esa transmisión directa *entre* humanos no había sido demostrada, se estima que tampoco podía ser excluida.
- Por otro lado, Alexander y colaboradores (21) encuentran gran homología entre los genes de la hemaglutinina de los virus estudiados en *pavos* (**H7N7** precisamente) y los hallados en una persona afectada.

1999:

- La norteamericana Dra. Cox y su equipo (22) deducen que *la*

transmisión de virus de aves, de «humano a humano», es un riesgo que puede ocurrir †dicen literalmente† “a través de contacto físico próximo con pacientes infectados con el virus **H5N1**. Por el contrario, la exposición sólo mediante el trato social superficial con estos pacientes no se relacionó con infección por H5N1». [En el año 2003, Katz (23) ha confirmado esta idea, señalando que la transmisión entre humanos del virus H5N1 ocurría, pero que era rara].

- Es el investigador norteamericano Webster (24) quien confirma que en traducción literal «se requieren cambios en la hemaglutinina y en la neuraminidasa para la adaptación de los virus de la gripe procedentes de *aves acuáticas salvajes a pollos*; por lo que cabe la posibilidad de que los *pollos* sean *hospedadores intermedios* en la transmisión zoonótica».
- Asimismo, también en aquel año 1999 dos casos de *infecciones humanas* causadas por otro subtipo de virus, el **H9N2**, se habían producido en Hong Kong, según los virólogos Subbarao y Shaw (25).

2000:

- Se reitera, por Okazaki y colaboradores, que «genes precursores de futuras pandemias por virus de la gripe se perpetúan en *patos salvajes* que anidan en Siberia» (26).
- El ya citado Webster considera que los virus que posean segmentos de genoma similares a los de los virus **H5N1** de 1997 responsables de la epizootia en pollos en Hong Kong †son *potencialmente patogénicos para los mamíferos*.

2001:

- Peiris y colaboradores entre ellos Webster (27) †dan a conocer la transmisión de virus **H9N2** *de aves a cerdos*, y la *cocirculación* con virus contemporáneos «humanos» H3N2.
- En ese mismo año de 2001, una publicación de Takahashi y otros 9 colaboradores (28), aparecida en el «J. Biochem. (Tokyo)», *viene a confirmar íntegramente nuestros hallazgos* (19) (dados a conocer en 1989) sobre la termoestabilidad de la sialidasa de virus de la gripe provenientes de patos salvajes, de cerdos y de humanos.

2002:

- Capua y Alexander (29) estiman que la «infección por virus

de gripe aviaria ocurre más frecuentemente que lo originariamente aceptado; pero, debido a su limitado efecto, pasa desapercibida”, †dicen literalmente; y añaden : “*El riesgo principal para los humanos es cuando la infección se produce simultáneamente por un virus aviario y un virus humano*”.

2003:

- Perez, Webster *et al.* (30) deducen que la *codorniz* aporta unas circunstancias que facilitan la adaptación de virus de la gripe procedentes de patos salvajes; lo que genera *variantes nuevas* que pueden saltar la barrera de especie.
- Por otro lado, Shortridge y colaboradores (31) indican que, aunque haya sido el Sur de China el epicentro de las pandemias de gripe, «la intensificación de la industria de las aves de corral en todo el mundo en granjas, etc., unida a la difusión de virus tales como el del subtipo H9N2, sugiere que *la génesis de una pandemia puede tener lugar en cualquier parte del mundo*. (No olvidemos la frecuencia y amplitud de los vuelos aéreos entre territorios muy alejados que se da actualmente).
- Por ello, la OMS recomienda la creación de un Comité de Seguimiento de la Gripe en cada país.

2004:

- Finalmente, en el momento actual, la gripe del pollo, además de en China, confirma su peligrosa presencia —con riesgo de expansión mayor aún— en: Japón, Laos, Taiwán, Camboya, Corea del Sur, Vietnam, Pakistán y Tailandia.

5. AGENTES ANTIGRIPALES

5.1. Vacunas

Desde 1936, el remedio más seguro —aunque no al 100 %— para prevenir la agresión gripal que cada año, especialmente en los periodos fríos, puede afectar a gran parte de la población humana, consiste en la vacunación previa.

La preparación de estas vacunas se ha ido perfeccionando considerablemente, tras varias «generaciones» de ellas, de modo que los

riesgos de trastornos secundarios a su empleo son mínimos y su eficacia muy elevada. Es sabido que deben vacunarse preferentemente las personas más expuestas por su profesión al contagio, así como los mayores de 65 años, niños, etc.

Durante las últimas temporadas, las vacunas, renovadas anualmente (como mínimo) en su composición siguiendo las oportunas indicaciones y sugerencias de los organismos de alerta internacionales, contienen cepas previsible o realmente en circulación pertenecientes a dos subtipos A (uno de ellos el H3N2 y el otro el H1N1), y una al tipo B.

¿Quiere esto decir que se halla resuelto el problema de una manera totalmente satisfactoria, aun en el caso de que se presentara una epidemia de gran amplitud y gravedad o una eventual —y nunca descartable— pandemia?

No. Piénsese, por ejemplo, en la escasez de huevos —necesarios para la preparación habitual de las vacunas— que ocurriría si se produjera una epizootia que afectara precisamente a las gallinas (a las cuales habría que sacrificar...). O, considérese la dificultad en la preparación urgente de vacunas si hubiera una pandemia, siendo el plazo requerido habitualmente de unos seis meses, el cual podría reducirse hasta unos tres meses, forzando algunas garantías no indispensables; pero difícilmente sería factible una reducción mayor de este periodo de fabricación.

Una brevísima indicación de algunos proyectos para mejorar las características y las limitaciones de dichas vacunas, además de algunos datos acerca de los antecedentes de éstas, se resume en el esquema adjunto (4, 5, 32).

VACUNAS ANTIGRIPALES

Antecedentes

Año	País	Investigador	Características
1936	Rusia	Smorodintseff	Virus vivos atenuados
1940	EE.UU	Salk	Virus inactivados
1950	Francia	I ^o Pasteur	Virus inactivados
>1950	Varios	Laboratorios	Fracciones y subunidades (HA y NA)

Proyectos de perfeccionamiento

Crecimiento de virus en **cultivos celulares**, no en huevos embrionados

Búsqueda de **adyuvantes** (>inmunogenicidad)

Vacunas por **vía oral**

Lograr **cepas atenuadas**, adecuadas

ADN desnudo

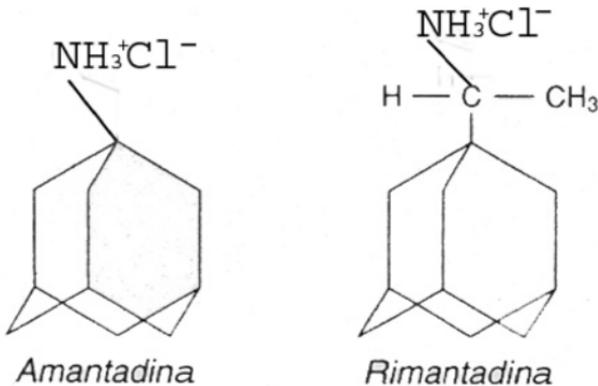
Por **genética inversa** mediante plásmidos

Cócteles con todos los subtipos de HA

Vacunas **frente a la proteína M2**.

5.2. **Amantadina, rimantadina y ribavirina**

En 1964, una amina primaria (cuya estructura química recuerda la de una jaula de pájaro), la **amantadina**; y, en 1965, un derivado de la misma, la **rimantadina**, fueron descritas como agentes activos frente a la neumonía de las ratas. (También se han usado para el tratamiento de otras enfermedades, en humanos).



Estos compuestos actúan, a dosis bajas, sobre la proteína M2 del virus (véase apartado 1.1), que es un canal o conducto iónico, produciendo un cambio conformacional de dicha proteína vírica, cambio que bloquea el transporte de protones que es esencial en el ciclo biológico del virus. A dosis elevadas retrasan las modificaciones conformacionales de la hemaglutinina vírica que tienen lugar a pH ácido, por lo que se impide la fusión del virus con la membrana del

endosoma, dificultándose o interrumpiéndose así el ciclo biológico de aquél.

Trastornos (aunque ligeros) como cefaleas, insomnios, etc., suelen ser causados por la amantadina; pero no (o en menor grado) por la rimantadina, salvo en algunos ancianos, quienes pueden preferir por este motivo el empleo de la primera. Ambas sólo actúan sobre virus de la gripe tipo A. Además, se han formado cepas de dicho virus resistentes a las dos.

Un estudio experimental efectuado en nuestro laboratorio (33) no ha encontrado diferencias entre las actividades sialidásicas de cepas sensibles y resistentes a la rimantadina; pero otros autores sí las han hallado. Ahora bien, ambos resultados son perfectamente compatibles ya que esta enzima no tiene forzosamente que ser afectada por los complejos fenómenos propios de la resistencia vírica.

En cuanto a la **ribavirina**, nucleósido que es la carboxamida del ribofuranosil-triazol (comercialmente registrada como «virazol»), se sabe que bloquea la biosíntesis del guanosín-5'-monofosfato, inhibiendo la biosíntesis del ARN (y del ADN), comportándose como un agente anti-transcripción primaria.

Aun siendo activa frente a los virus de la gripe tipos A y B (a diferencia de las dos aminos antes indicadas), no presenta ventajas sobre ellas, ni, obviamente, sobre las vacunas; por lo que su uso, o no está autorizado (según los países) o está desaconsejado, dados los efectos secundarios desfavorables que además podría ocasionar.

5.3. Inhibidores de la sialidasa (o neuraminidasa) de los virus de la gripe tipo A o B

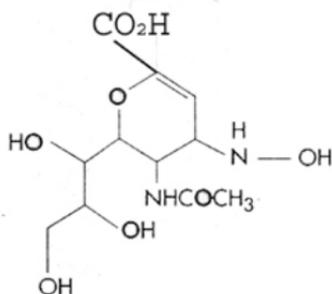
En la década de 1970, numerosos trabajos de diversos Centros % también de nuestro laboratorio (34)% mostraron que el propio ácido *N*-acetilneuramínico y, sobre todo, análogos estructurales del mismo como el **ácido 2-desoxi-2,3-deshidro-*N*-acetilneuramínico** (abreviadamente conocido como **Neu5Ac2en**), inhibían la actividad sialidásica de algunos virus (no solamente del causante de la gripe), la de ciertas especies de bacterias y la de mamíferos. (Tal efecto inhibitor puede comprenderse fácilmente al observar que su estructura química es coincidente con la del compuesto de transición a que da origen la actividad sialidásica sobre el sustrato en que participa el ácido *N*-acetilneuramínico).

Excepto algún derivado fluorado de éste último ácido —que no podría usarse dada su toxicidad—, los restantes análogos estructurales del mismo mostraron un poder inhibitor débil; lo que les privaba de ser agentes antigripales.

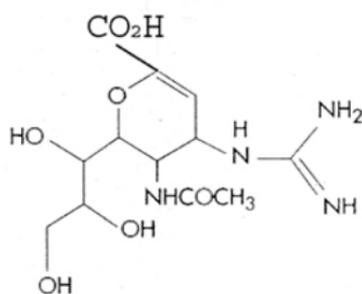
Pero, desde que en 1983 se determinó con total precisión la estructura tridimensional de la sialidasa del virus de la gripe tipo A y se conoció la naturaleza de los aminoácidos de su sitio activo, se han podido predecir (mediante uso de ordenadores, etc.) las estructuras que podrían ser más adecuadas como potenciales inhibidores de esta actividad y, por ello, agentes antigripales que bloquearían el ciclo biológico del virus.

En este sentido, han destacado el derivado guanídico llamado **zanamivir** (comercialmente registrado como «relenza») y el denominado **oseltamivir** (comercialmente, «tamiflú»). Éste presenta el grupo $-\text{COOH}$ del anterior transformado en éster, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, además de otras modificaciones estructurales (35). Otro compuesto, más reciente que los anteriores y de características intermedias en cuanto a hidrofobicidad, aún en estudio (35), es el conocido como **BCX 1812**, o también como RWJ-270201.

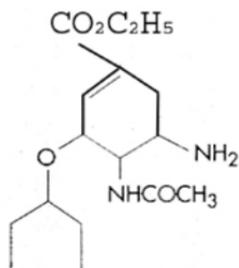
Neu5Ac2en



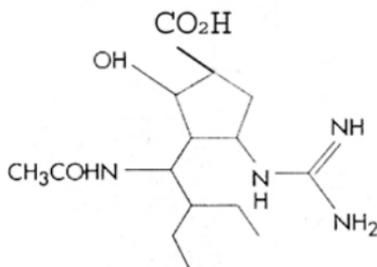
Zanamivir



Oseltamivir



(RWJ-270201)=BCX 1812



Siendo zanamivir y oseltamivir agentes inhibidores que actúan por un mecanismo similar (pero no forzosamente en el mismo punto del sitio activo de la sialidasa), ambos son activos frente a virus de la gripe tipo A y también sobre el B (a diferencia de las aminas antes indicadas), si bien el primero sólo puede administrarse en forma de aerosol (lo que complica su manejo en asmáticos, algunos ancianos y niños), mientras el segundo puede usarse en forma de comprimidos, por poder atravesar sin alteración la barrera digestiva.

A su vez, ambos deben ser administrados para ser eficaces en las 48 horas primeras de la infección gripal, al igual que sucede con la amantidina y la rimantadina. La necesidad de un diagnóstico temprano de la gripe, diferenciándola de catarros, etc., para el mejor rendimiento de todos ellos, constituye una limitación evidente.

No obstante, estos inhibidores de la sialidasa, lo mismo que las aminas mencionadas, son compatibles con la acreditada vacuna tradicional, a la que no tienen que reemplazar (salvo en excepcionales circunstancias por pandemias, etc.). Más bien, pueden ser agentes complementarios en la lucha y prevención de la gripe, pues también tienen acción profiláctica. Por otro lado, su relativamente elevado coste, así como el hecho de que reducen el tiempo de la duración de la enfermedad en sólo $1_{1/2}$ o 2 días (según algunos autores), hacen que su utilidad sea cuestionada por ciertos organismos oficiales en las recientes campañas contra la gripe.

Dado su empleo desde hace poco tiempo, se carece de datos acerca de cepas de virus que puedan ser resistentes a los mismos.

Opiniones muy favorables acerca de la utilización de zanamivir y oseltamivir han aparecido en la revista «*The Lancet*» en el año 2000; así, el artículo de Gubareva *et al.* (35), donde se dice que ambos fármacos «representan un avance importante en el tratamiento de la gripe». También en la misma revista y el mismo año, otra publicación, limitada al oseltamivir administrado a 726 adultos, pondera las ventajas de su uso (36). (En ambos trabajos se agradece la ayuda recibida por parte precisamente de las industrias que comercializan estos productos).

Otros investigadores, en el año 2001, son coincidentes con esas opiniones favorables. Así, Elliot (37) estima que «el desarrollo de estos inhibidores de la neuraminidasa ha revolucionado las opciones del tratamiento de la gripe». También, en ese año, otros autores (38-40) sostienen que el zanamivir sirve tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la gripe. Por su parte, Leneva *et al.* (41)

señalan un importante aspecto novedoso: que *el zanamivir es «eficaz en el tratamiento de la gripe por virus de aves que pueden ser transmitidos a los humanos»*; concretamente, los virus A (H5N1), A(H6N1) y A(H9N2).

Ya en el año 2002, se considera (42) que tanto el zanamivir como el oseltamivir son igualmente eficaces y aconsejables para su uso en los ancianos, a condición de iniciar su empleo en las 48 horas del comienzo de la infección.

Sin embargo, opiniones no tan satisfactorias también se han manifestado: Cole *et al.* (43), en 2002, estiman, en contra de otros ensayos clínicos publicados, que los «patrones de las complicaciones por gripe fueron similares en los pacientes tratados con zanamivir respecto a los no tratados». Y con más contundencia aún, se ha publicado en 2003 que «en el marco curativo, la escasa cuantía de la relación riesgo-beneficio de oseltamivir, zanamivir y amantadina constituye un argumento contra el uso de estos medicamentos» (44).

Bastan estos ejemplos para situar imparcialmente el estado de esta cuestión en el momento presente. Pero, ¿y en el futuro?

5.4. **¿Estamos preparados en Occidente para afrontar una eventual pandemia de gripe, de cualquier origen o procedencia, con los medios actualmente disponibles?**

El «Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe» (GEIG), francés, ha venido realizando a lo largo de las décadas de 1980 y 1990 interesantísimas reuniones anuales en diferentes ciudades europeas, en las que han participado los especialistas mundiales probablemente más destacados, así como los expertos de los organismos internacionales implicados (OMS, etc.), en relación con la gripe, analizando los medicamentos destinados a combatirla en cualquier parte del mundo, etc.

La «rencontre» n.º VII, celebraba en Berlín en septiembre de 1993 —en la que tuvo este autor ocasión de participar, invitado como lo había hecho en otras— fue dedicada preferentemente al tema: «L'Europe face au risque d'une pandémie grippale». En ella se abordaron los problemas siguientes, entre otros:

En caso de pandemia gripal:

- a) Aprovechamiento de vacunas por cada país.
- b) Normas para su fabricación (¿se simplificarían?).

c) Categorías de preferencias en cuanto a vacunación de la población.

d) Política de utilización de los agentes antigripales.

e) Medidas de protección civil.

La acertada previsión de este estudio —ampliamente debatido en dicha reunión— se ha visto confirmada en situaciones sobrevenidas después, entre las que ha adquirido especial renombre la epizootia de pollos en Hong Kong, del año 1997, extendida después a otros lugares.

El temor a futuras epidemias /pandemias, que pudieran resultar tan mortíferas como la de 1918-19, persiste de modo justificado; pues no hay criterios para eliminar la posibilidad de su eventual aparición.

Recientemente, merced a los motivos antes apuntados y por haberse hallado nuevos datos relativos al virus de la famosa pandemia de 1918-19 —impropiamente llamada «gripe española»—, se ha reavivado el interés por este aspecto del problema. Así, Laver y Garman (45) en la prestigiosa revista «*Science*», de septiembre de 2001, publican un artículo titulado: «*The Origin and Control of Pandemic Influenza*»; del que puede ser importante entresacar párrafos como los que a continuación transcribimos (literalmente traducidos):

«Imaginad lo siguiente: En algún lugar de China, un virus de la gripe, subtipo H9N2, adquiere de repente capacidad de infectar a los humanos. El virus es altamente infeccioso y altamente transmisible, aunque la enfermedad que causa es más bien benigna. Quizá a causa de esto, se determina la identidad de la nueva cepa sólo después de que ha infectado a gran cantidad de personas en China. Algunas de éstas llevan el nuevo virus a Hong Kong, otras a Taiwán, y todavía otras a otros países. Hay una pandemia explosiva con gran trastorno social y económico [...]. Se originan rápidamente cepas en número creciente del nuevo virus, y se inicia la producción de vacunas, pero ésta progresa lentamente. Los inhibidores de la neuraminidasa “relenza” y “tamiflú” son buscados ávidamente, pero resulta escaso su suministro. ¿Quién debe disponer de estos nuevos medicamentos? Obviamente, los sanitarios y los responsables de servicios esenciales; pero, ¿quién los identificará? Se necesitan tests de diagnóstico verdaderamente rápidos, sensibles, sencillos y baratos en relación con los inhibidores de la neuraminidasa, para ser usados eficazmente por la comunidad. Además [...] es deseable que estos tests estén disponibles para su uso en las farmacias de la localidad o incluso en las casas. Un test de estas características en fase de

desarrollo por ZymeTx Inc. (Oklahoma, EE.UU.), emplea un sustrato que es específico de la neuraminidasa de la gripe, y no es escindido por la de otros virus o bacterias que probablemente estén presentes en las muestras de secreciones respiratorias. Este test, que utiliza un grupo indicador luminiscente y una película polaroid, es altamente seguro y apropiado para su empleo en las farmacias locales [...]. Otro test diagnóstico en desarrollo [...] usa tecnología de inmunoensayo óptico».

(Por otro lado, estos autores aconsejan además a los organismos gubernamentales de todos los países almacenar los nuevos medicamentos antigripales inhibidores de la neuraminidasa en grandes cantidades, con posibilidad de renovar esos depósitos cada cinco años; para mantenerlos en estado adecuado de conservación).

En relación con *el test luminiscente* (en fase de elaboración en el año 2001), creemos poder decir —con la exigible objetividad requerida— que aplica una técnica de medida de la actividad sialidásica que fue objeto de un trabajo experimental realizado en nuestro laboratorio, aplicado precisamente a virus de la gripe. Fue publicado en la revista «*Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*» 365, 415-418 (1984), con el título de: «*Sialidase Assay by Luminescence in the low Picomole-Range of Sialic Acid*». En él decimos: «*This microassay, which is specific, rapid, simple and ultra-sensitive, is a measure for amounts as little as (at least) 5 pmol of N-acetylneuraminic acid [...] directly on intact virus (46)*».

A este método, de máxima sensibilidad y gran sencillez —que ahorra además el tener que extraer y purificar la enzima del virus (y así evita los riesgos de pérdida de la actividad de ésta)—, llegamos después de poner a punto otro método, paralelo, pero que hace la determinación del NADH (que es el producto final en ambos) por un procedimiento fluorimétrico (no luminiscente) (47). Su sensibilidad, inferior a la del luminiscente, es no obstante muy elevada (2 nmol de ácido siálico); y también utiliza directamente las muestras de virus, así como reactivos comercializados (no radioisotópicos).

Además, otros métodos o procedimientos —descritos ya por otros autores con anterioridad—, de considerablemente menor sensibilidad que estos dos puestos a punto por nosotros, suelen ser los de tipo espectrofotométrico (empleando sustratos que originan cromóforos muy variados), y también fueron empleados oportunamente en nuestro laboratorio (48, 49) en el estudio de la sialidasa de cepas precedentes de virus de la gripe tipos A y B.

Un año después de la publicación por Laver y Garman del trabajo antes comentado (45), un artículo aparecido en los «*Proc. Natl. Acad. Sci.*» (50) del que son autores Tumpey, García-Sastre, —discípulo y colaborador de V. Villar y de J. A Cabezas, en Salamanca— (además de Mikulsova, Taubenberger, Swayre, Palese y Barber), resulta doblemente interesante: por haber logrado obtener virus recombinantes que contienen los segmentos de la hemaglutinina, de la neuraminidasa y de la proteína M del virus de la gripe de 1918, cuyos genes habían previamente reconstruido estos investigadores; y por la demostración de que los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir y oseltamivir, así como los bloqueadores amantadina y rimantadina del canal iónico que es la proteína vírica M2, son eficaces tanto en cultivo de tejidos como *in vivo* (usando ratones). El título de dicho interesantísimo trabajo no puede ser más optimista: «*Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus*». (Añádase a los méritos anteriores el hecho de no emplear los autores el desafortunado e inexacto apelativo de «Spanish» al referirse a la que fue tan mortífera pandemia).

Menos optimistas se muestran, un año después, Webby y Webster (51), al concluir el resumen de su valioso trabajo con la frase que dice «*our lack of preparedness for an influenza pandemic*». En este artículo, publicado en «*Science*», de noviembre de 2003, se propone que en caso de pandemia se identifiquen los subtipos H2, H5, H6 y H9, por poder ser los que más probablemente se transmitirían a los humanos desde otras especies; y, una vez más, se insiste en la importancia de las aves (principalmente los patos salvajes, pero también las domésticas de corral y granja) como reservorios de virus durante los diez años últimos. Por ello, la puesta a punto de vacunas como las obtenidas por el sistema de «genética inversa» (con genes de la hemaglutinina y la neuraminidasa), además de otras medidas como disponer de fármacos antigripales, resulta muy aconsejable, en su opinión. E insisten en que, aceptando que actualmente estamos en «mucho mejor posición para responder rápidamente a una amenaza de gripe que en 1997, mucho queda aún por hacer; pues, en conjunto, nuestro estado de preparación está lejos de ser óptimo» (51).

Finalmente, en relación con el riesgo de eventuales epidemias/pandemias de gripe, parece deducirse que, con los remedios actuales cabe la posibilidad de sentirse razonablemente optimistas. No

obstante, «no debe bajarse la guardia», sino que hay que proseguir la investigación, con imaginación creadora, en busca de nuevos remedios aún mejores, y manteniendo un permanente afán de perfeccionamiento en todo lo referente al estudio de esta plaga. Sólo así se podrá seguir avanzando de forma útil y adecuada. Si los virus (y el de la gripe ha acreditado poseer una «sutileza» extraordinaria para su permanencia) son capaces de adaptarse desde hace siglos a las circunstancias más desfavorables para ellos mediante reorganización de sus constituyentes, etc., la mente de los investigadores habrá de encontrar los remedios científicos que logren vencer esas situaciones, evitando las terribles pérdidas sufridas en épocas pasadas, no tan lejanas, y de cuyo riesgo no estamos exentos actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (2000): *Glicociencia: Glicobiología, Glicopatología, Glicoterapéutica, Glico(bio)tecnología*. Instituto de España. Madrid.
- (2) ROSEMAN, S. (2001): *J. Biol. Chem.* 276: 41527-41542.
- (3) KILBOURNE, E.D. (1981): *Influenza*. Plenum Med. Co. New York, NY.
- (4) HANNOUN, C. (1995): *La Grippe et ses virus*. Presses Universitaires de France. París.
- (5) GROUPE ECRIR (2002): *La Grippe: aspects actuels*. Flammarion. París.
- (6) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1978): *An. R. Acad. Farm.* 44: 493-509.
- (7) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1990): «Datos sobre las pandemias de gripe de 1889-90 y 1918-19 en Madrid y Salamanca, y estudios sobre la sialidasa de los virus de la gripe A y B y la esterasa del virus C». Discurso de recepción (R. Acad. Farm.) Madrid.
- (8) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; HANNOUN, C. (1990): *Inv. Ciencia* 159 : 61-69.
- (9) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1991): *Ann. Pharmaceutiques françaises* 49 : 57-66.
- (10) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; VILLAR, E.; GARCÍA-SASTRE, A.; MANUGUERRA, J-C.; HANNOUN, C. (1993): *Trends in Comparat. Biochem. Physiol.* 1 : 779-800.
- (11) GARCÍA-SASTRE, A.; VILLAR, V.; MANUGUERRA, J-C.; HANNOUN, C.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1991): *Biochem. J.* 273 : 435-441.
- (12) GARCÍA-SASTRE, A.; VILLAR, V.; MANUGUERRA, J-C.; HANNOUN, C.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1992): *Enzyme Nomenclature (IUB)*, pp. 313 y 616. Academic Press, Inc. New York.
- (13) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; VILLAR, E.; GARCÍA-SASTRE, A.; MANUGUERRA, J-C.; HANNOUN, C. (1991): *Intervirology* 32: 325-326.

- (14) MUÑOZ-BARROSO, I.; GARCÍA-SASTRE, A.; VILLAR, V.; MANUGUERRA, J.-C.; HANNOUN, C.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1992): *Virus Res.* 25: 145-153.
- (15) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; CALVO, P.; EID, P.; MARTÍN, J.; PÉREZ, N.; REGLERO, A.; HANNOUN, C. (1992): *Enzyme Nomenclature (IUB)*, pp. 348-594. Academic Press, Inc. New York.
- (16) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; CALVO, P.; EID, P.; MARTÍN, J.; PÉREZ, N.; REGLERO, A.; HANNOUN, C. (1980): *Biochim. Biophys. Acta.* 616: 228-238.
- (17) MANUGUERRA, J.-C.; HANNOUN, C.; SÁENZ, M.C.; VILLAR, E.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1994): *Europ. J. Epidemiol.* 10: 91-94.
- (18) MANUGUERRA, J.C.; HANNOUN, C.; SIMÓN, F.; VILLAR, E.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1993): *Microbiologica* 16: 367-371.
- (19) FISZON, B.; HANNOUN, C.; GARCÍA-SASTRE, E.; VILLAR, V.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1989): *Res. Virol.* 140: 395-404.
- (20) SUBBARAO, K.; KATZ, J. (2000): *Cell Mol. Life Sci.* 57: 1720-1784.
- (21) BANKS, J.; SPEIDEL, E.; ALEXANDER, D. J. (1998): *Arch. Virol.* 143: 781-787.
- (22) KATZ, J.M. [et al.]; COX, N.J. (1999): *J. Infect. Dis.* 180: 1763-1770.
- (23) KATZ, J.M. (2003): *Avian Dis.* 47: 914-920.
- (24) MITROSOVICH, M.; ZHOU, N.; KAWAOKA, X.; WEBSTER, R.G. (1999): *J. Virol.* 73: 1146-1155.
- (25) SUBBARAO, K.; SHAW, M.W. (2000): *Rev. Med. Virol.* 10: 337-348.
- (26) OKAZAKI, K. [et al.] (2000): *Arch. Virol.* 145: 885-893.
- (27) PEIRIS, J.S. [et al.]; WEBSTER, R.G. (2001): *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 2723-2732.
- (28) TAKASHASHI, T. [et al.] (2001): *J. Biochem (Tokyo)* 130: 279-283.
- (29) CARUA, I.; ALEXANDER, D.J. (2002): *Acta Trop.* 83: 1-6.
- (30) PÉREZ, D.R., [et al.]; WEBSTER, R.G. (2003): *J. Virol.* 77 :3148-3156.
- (31) SHORTRIDGE, K. F.; PEIRIS, J.S.; GUAN, Y. (2003): *J. Appl. Microbiol.* 94: 70S-79S.
- (32) HANNOUN, C. (1999): *La Vaccination.* Presses Universitaires de France. París.
- (33) GARCÍA-SASTRE, A.; VILLAR, E.; HANNOUN, C.; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A. (1990): *Enzyme* 47: 207-211.
- (34) CABEZAS, M. (1978): *Int. J. Biochem.* 9: 47-49.
- (35) GUBAREVA, L.V.; KAISER, L.; HAYDEN, F.G. (2000): *Lancet, The*, 355: 827-835.
- (36) NICHOLSON, K. G.; AOKI, F.Y., [et al.] (2000): *Lancet, The*, 355: 1845-1850.
- (37) ELIOTT, M. (2001): *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 356: 1885-1893.
- (38) GRAVENTSTEIN, S.; JOHNSTON, S.L.; LOESCHEL, E.; WEBSTER, R.G. (2001): *Drug Saf.* 24: 1113-1125.
- (39) COX, R. J. et al. (2001): *Vaccine* 19: 4743-4749.
- (40) HIRJI, Z., et al. (2002): *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 23: 604-608.
- (41) LENEVA, I.A.; GOLOUBEVA, D.; FENTON, R.J.; TISDALE, M.; WEBSTER, R.G. (2001): *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1216-1224.

- (42) DUMYATI, G.; FALSEY, A.R. (2002): *Drugs Ageing* 19 : 777-786.
- (43) COLE, J.A. *et al.* (2002): *Clin. Ther.* 24: 1824-1839.
- (44) — (2003): *Prescriptive Int.* 12: 85-88.
- (45) LAVER, G.; GARMAN, E. (2001): *Science* 293: 1776-1777.
- (46) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; PÉREZ, N.; LLANILLO, M.; REGLERO, A., CALVO, P. (1984): *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 365: 415-418.
- (47) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; REGLERO, A.; HANNOUN, C. (1983): *Anal. Biochem.* 131: 121-126.
- (48) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; CALVO, P.; EID, P.; MARTIN, J.; PÉREZ, N.; REGLERO, A.; RODRIGO, M.; HANNOUN, C. (1982): *Int. J. Biochem* 14: 311-319.
- (49) CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, J.A.; REGLERO, A.; CALVO, P. (1983): *Int. J. Biochem.* 15: 243-259.
- (50) TUMPEY, T.M.; GARCÍA-SASTRE, A.; MIKULASOVA, A.; TAUBENBERGER J.K.; SWAYNE, D.E.; PALESE, P.; BASLER, C.F. (2002): *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99: 13894-13854.
- (51) WEBBY, R.J.; WEBSTER, R.G. (2003): *Science* 302: 1519-1522.

INAUGURACIÓN EXPOSICIÓN

DÍA 13 DE ABRIL DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

BALMIS Y LA EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA

**Con motivo del Bicentenario de la Real Expedición
Filantrópica de Francisco Xavier Balmis
para llevar la Vacuna de la Viruela
a América y Filipinas**

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

Agradezco a la autoridad de nuestra Academia el honor de poder presentar, en nombre de la Institución, la exposición que celebra el segundo centenario de la expedición filantrópica de la vacuna a las posesiones españolas de Ultramar ordenada por Carlos IV e inspirada por Godoy.

El rico patrimonio documental que integra la exposición atestigua cómo la Real Academia Nacional de Medicina defendió la difusión de la vacuna contra la viruela, la única enfermedad epidémica tradicional que mantuvo su presencia en el siglo XVIII.

Mi relato, que será breve, incluye una sucinta historia de la expedición y tiene por finalidad dar razón histórica de aquella empre-

sa, calificada de «filantrópica», pero que debe entenderse como reparación de una deuda contraída por España con los aborígenes americanos con ocasión de la conquista y la colonización de América, pues tiene repetida confirmación cómo todos los encuentros de sociedades mutuamente extrañas comportan intercambio de padecimientos.

Tres partes se desglosan en esta intervención: la primera compondrá el recuerdo sumario de la expedición; las que a ella siguen buscan mostrar en una doble realidad, sanitaria y cultural, lo que la hizo posible, y la última parte recordará la personalidad de vacunador y naturalista de quien la dirigió.

LA EXPEDICIÓN

Recibidos en Europa, en el siglo XVIII, los beneficios de una prevención de la viruela con remedios empíricos, el alto índice de mortalidad del padecimiento suscitó la conveniencia de propagarlos por los territorios españoles de Ultramar donde ya se venían realizando inoculaciones por José Celestino Mutis en México (*Método general para inocular las viruelas*, 1782), y por José Flores (1794) y el médico canario Perdomo en Guatemala; en Santa Fe de Bogotá, Espinosa de los Monteros imprime unas *Instituciones para practicar la inoculación* (1783).

En fecha bastante anterior, en diciembre de 1743, el médico y naturalista francés La Condamine en su viaje por la América meridional hace relato de la gravedad de las epidemias de viruela: «todos los indios, escribe, morían uno tras otro».

Las noticias que llegan a Madrid en las últimas décadas del siglo testifican sobre la grave situación sanitaria provocada por la viruela en América y esta información ayuda a entender la decisión del Consejo de Indias, de marzo de 1803, favorable a la expansión de los beneficios de la vacuna por los territorios coloniales. Resueltos los problemas de financiación de la empresa, es designado el médico y cirujano Francisco Xavier de Balmis para dirigirla, acompañándole el médico José Salvany.

Los niños precisos para transmitir la infección curadora los proporcionó el Hospicio de Santiago de Compostela. En sus *Memorias* Godoy recuerda cómo aquellos niños fueron adoptados por la piedad de Carlos IV, considerándolos «hijos especiales de la patria», y

prometiéndolo su cuidado «hasta ponerlos en estado conveniente», amparo que no hubo ocasión de convertirlo en realidad.

La historiografía sobre la expedición de la vacuna, rica en títulos, incluye, como aportaciones fundamentales, el libro de Gonzalo Díaz de Yraola *La vuelta al mundo de la expedición de la vacuna* (Sevilla, 1948) y la reciente obra de José Truelles y Susana Ramírez *Balmis et variola* (Valencia, 2003).

La expedición sale de Madrid el 7 de septiembre de 1803 y llega a La Coruña el día 21; la preparación de la travesía ocupa a Balmis los meses de octubre y noviembre y finalizaba este segundo mes cuando la nave «María Pita» inicia la travesía del Atlántico. Hace escala en Tenerife y en los primeros días de 1804 llega a Puerto Rico, donde se inicia la primera etapa de las tres que integran la historia de la expedición.

La primera concluye con la llegada a Venezuela en mayo de 1804; las dos restantes corresponden a los itinerarios seguidos, separados, por José Salvany y Balmis.

Salvany, con el acompañamiento de Grajales, recorre los territorios de la América meridional, los virreinos de Nueva Granada y Perú; en Bolivia, en Cochabamba, muere Salvany el 21 de junio de 1810, y la expedición, ahora al mando de Grajales, continúa por la capitánía general de Chile y llega a Buenos Aires. Al negársele el regreso a España, Grajales abandona su cometido de vacunador y se incorpora como médico militar al ejército del virrey del Perú José Fernando Abascal.

El grupo de la expedición que siguió bajo el gobierno de Balmis llega a La Habana, ciudad donde ya había realizado vacunaciones el médico Tomás Romay por lo que se traslada a México; Balmis recorre el territorio de la Nueva España, que ya conocía, mientras un sobrino suyo cumple el cometido vacunador en la capitánía general de Guatemala.

En los primeros días de 1805, Balmis inicia negociaciones para trasladarse a Filipinas y llega a Manila en el mes de abril de dicho año. Tras actuar como vacunador en Macao y Cantón, Balmis decide regresar a España; llega a Lisboa el 14 de agosto de 1806 y se presenta en la Corte española el 7 de septiembre.

El poeta José Manuel Quintana dedicó a la expedición de la vacuna una oda que viste con prosaico oropel la empresa de Balmis sin que en ella falte el elogio, no bien merecido, a la majestad de Carlos IV.

El relato de un hecho, aquí la expedición de la vacuna, por pormenorizado que sea, no concluye con la rememoración de lo acontecido, pues se hace preciso conocer las motivaciones que lo suscitaron y las circunstancias que lo hicieron posible.

La expedición de la vacuna es el resultado de una doble realidad que le antecede: el logro de un recurso, que se considera efectivo, para la prevención de la viruela, y la existencia de un clima cultural que estimula el propósito de difundir su beneficio por tierras lejanas que políticamente son dominio de España.

EL HALLAZGO MÉDICO

Desde las décadas primeras del siglo XVIII la sociedad europea conoció, traídos de Oriente, métodos empíricos de prevención de la viruela practicados en China y otras regiones del continente asiático; también recursos populares se describen en Europa. El Padre Sarmiento da noticia al Padre Feijóo de una costumbre practicada en Lugo; otros procederes se utilizaron en tierras de Castilla, en Riaza, en Jadraque y Buitrago. De la *Memoria sobre la inoculación* de la viruela del naturalista Charles Marie de la Condamine se hace versión española en 1754.

A la segunda mitad de la centuria pertenecen las más valiosas contribuciones españolas a la divulgación del primer recurso preventivo de la viruela; destacan entre los inoculadores los médicos de origen irlandés, residentes en España, Timoteo O'Scanlan y Bartolomé O'Sullivan; el primero, miembro de esta Academia, leyó en ella en 1770 un «Discurso sobre la utilidad, seguridad y suavidad de la inoculación», y en fecha posterior redacta el *Ensayo apologético sobre la inoculación* (1792).

Escribieron «Disertaciones» favorables a la inoculación, entre otros, los médicos Antonio Capdevila y Juan Esparrallosa; Miguel Gorman viaja a Londres para conocer el método de inoculación de Sutton, que introduce en Madrid en 1772. En Cataluña practica la inoculación Francisco Salvá y Campillo.

En el País Vasco la Sociedad de Amigos del País anima a sus socios médicos a difundir la inoculación, ofreciendo apoyo económico. Destacó el miembro de la Sociedad José Santiago Ruiz de Luzuriaga, que notifica sus primeras experiencias como inoculador, utilizando el método de Angelo Gati, en 1771; por consejo de la

Sociedad Vascongada redacta en el mismo año una «Colección de observaciones sobre la inoculación» que se difundieron en las tres provincias vascas.

El recurso a la inoculación tuvo que superar oponiones adversas de médicos, algunos con tan bien cimentada fama profesional como Andrés Piquer; la controversia la alimentaron también recelos de orden moral y las disputas encontraron eco en «Diarios» y «Gacetas» y en artículos publicados en el *Diario de Madrid*, en fecha ya próxima al final de la centuria.

La aceptación de la inoculación tuvo sanción oficial al firmar Carlos IV la Real Orden de 20 de noviembre de 1798, disponiendo que «en todos los hospitales, casas de expósitos, misericordia, y todas las que dependen de la Real munificencia, se ponga en práctica el método de inoculación de viruelas, a fin de que puedan disminuirse los desastres que causa esta calamidad».

El hallazgo casual de una inmunización a la viruela por infección por el «cowpox» en una lechera inglesa llevó a Eduardo Jenner, tras casi tres décadas de pacientes ensayos, al ofrecimiento de la vacuna, el triunfo definitivo de la medicina preventiva frente a la viruela. La primera vacunación la realiza Jenner en 1796; tras un inicial rechazo del método por la Royal Society, la aceptación de la que denominó «variolae vaccine» tiene fecha de 1798.

Su conocimiento en España fue prácticamente inmediato y la primera noticia figura en el *Semanario de Agricultura y Artes*, en su número de 27 de mayo de 1799. Como la inoculación, la vacuna suscita en España controversias que enfrentan a decididos valedores y críticos no menos apasionados.

Médicos ingleses realizan en 1800 vacunaciones en la isla de Mahón, en tal fecha dominio inglés. En Cataluña destacaron como vacunadores Francisco Piguillén y Salvá y Campillo, que primero fue inoculador.

Piguillén utiliza linfa recibida de París y nuestra Academia conserva su *Memoria sobre las ventajas e inconvenientes que ha acarreado la vacuna en España* y que incluye noticias de los años 1801 y 1802. Salvá y Campillo dio a conocer el método de vacunación de François Colon en el *Ensayo sobre la inoculación de la vacuna*, publicado en 1801.

En este primer año del siglo XIX Ignacio Jáuregui realiza vacunaciones en el Real Sitio de Aranjuez y en Madrid Ignacio María Ruiz de Luzuriaga, médico educado en el Seminario Patriótico de Vergara y con estudios en París. Desde 1790 Luzuriaga era miem-

bro de la Real Academia de Medicina y de su amplia labor como vacunador dan noticia los escritos que redactó recogiendo su personal experiencia y la correspondencia que mantuvo con médicos vacunadores.

La Academia conserva el informe que compuso Luzuriaga sobre los vacunados en Madrid, fechado en 1801, y otro manuscrito suyo, sin fecha, con el informe que recoge el reglamento del rey de Prusia para la difusión del descubrimiento de la vacuna. La Real Academia encomendó a Luzuriaga en 1803 la censura de la obra de José Canet *Conversaciones sobre la vacuna* y de la «memoria» de Pigui-llén antes nombrada.

De Ruiz de Luzuriaga es asimismo el escrito no fechado que tituló «Sobre la vacuna de las viruelas descubierta por Eduardo Jenner». La totalidad de la obra escrita de Luzuriaga, muy importante, nunca publicada, se conserva en los fondos documentales de esta Real Academia.

La sanción oficial de la vacuna, que recuerda la realizada en fecha anterior sobre la inoculación, se ofrece en una «Real Cédula de su Majestad y Señores del Consejo, por la cual se manda que en todos los hospitales de las capitales de España se destine una sala para conservar el fluido vacuno y comunicarlo á cuantos concurren á disfrutar de este beneficio, y gratuitamente a los pobres»; la Real Cédula fue publicada por la Imprenta Real en 1805.

LA REALIDAD CULTURAL

En la etapa en que en España se difunde y acaba aceptándose la inoculación y la vacuna, caracteriza a la cultura científica una evidente inquietud por conocer la realidad natural, tanto la española como la de las posesiones ultramarinas de las que sólo se conocían los datos aportados por conquistadores y misioneros. Este afán científico se concreta y cobra realidad en una actividad que queda definida con el término de «viajes».

Los hombres de ciencia y como ellos los eruditos viajan; un buen testimonio lo ofrece el *Viaje de España* de Antonio Ponz que se prolonga a territorios no peninsulares. Al continente americano viajan y hacen exploraciones, con riguroso criterio crítico, geógrafos y naturalistas, y a todos anima el afán de saber lo que fue y era la realidad llamada España y sus dominios de Ultramar.

En este empeño colaboran las Sociedades de Amigos del País y empresas comerciales como la Compañía Guipuzcoana de Caracas, narradas poéticamente por Ramón de Bastera en su obra *Los navíos de la Ilustración*.

Jorge Juan y Antonio de Ulloa acompañan a la Condamine en la expedición geográfica de 1735 al Ecuador; Félix de Azara recorre las posesiones americanas españolas y portuguesas y durante dos décadas reúne información sobre geografía, flora y fauna americanas; por los mismos territorios hacen exploraciones posteriormente Valera y Aguirre, Oyarbide y Alvear. Metas científicas importantes las conquistan los marinos Malaspina y Bustamante, que parten de Cádiz en 1789 en un viaje que los lleva a Chile, siguen la ruta del Pacífico, recorren las Marianas, Filipinas y Australia, retornan a Perú, costean hasta Buenos Aires, para regresar a Cádiz en 1794. Con similar afán científico hacen los viajes los naturalistas Iturriaga, Alvarado y Ruiz y Pavón; nombrado queda José Celestino Mutis, quien desde 1760 hace estudios sobre la flora de Nueva Granada.

En este clima de compartidos intereses, alentados por los políticos ilustrados, hay que situar, para entenderla históricamente, la 'expedición de la vacuna', la decisión tomada para proporcionar el más reciente y efectivo recurso preventivo contra la viruela a las posesiones de Ultramar en un viaje que se acertó al encomendarlo a Francisco Xavier Balmis.

FRANCISCO XAVIER BALMIS

Francisco Xavier Balmis y Berenguer, nacido en 1753 y que muere en 1819, perteneció a una familia de cirujanos y adquirió formación profesional no vinculada a la rutinaria docencia universitaria. A la primera etapa de su vida con ejercicio como cirujano militar, le pone término un viaje a La Habana en 1783 desde donde parte para realizar misión científica en el Virreinato de Nueva España.

1786 es nombrado cirujano mayor del Hospital del Amor de Dios en la ciudad de México. Desde la capital de la Nueva España remite a la Real Academia de Madrid una 'disertación' que incluye la descripción clínica de la lepra y un proceder para su curación; el trabajo fue recompensado con el nombramiento de socio correspondiente de la Academia el 20 de marzo de 1786.

La inquietud investigadora de Balmis coincide con la de los naturalistas que viajaron a Ultramar. Se interesó por la botánica buscando en sus pesquisas nuevos recursos curadores; logro suyo es el descubrimiento del poder terapéutico sobre la sífilis del 'agave' usado en infusiones y de la 'begonia' en enemas. De Carlos IV recibe el encargo de su uso clínico otorgándole la dirección de la sala de gálicos en el Hospital General de México, siendo luego comisionado para traer y propagar en España el nuevo remedio. Llegó Balmis a Madrid en la primavera de 1792.

Lo expuesto en este escueto apunte biográfico atestigua la identificación del futuro director de la 'expedición de la vacuna' con los naturalistas y botánicos que le antecedieron con sus viajes al continente americano.

Las noticias recibidas en la Corte del agravamiento de las epidemias de viruela en América constituyen el motivo concreto que lleva a organizar una expedición para difundir el recurso de la vacuna.

La idoneidad de Balmis para cumplir aquel cometido la atestigua tanto su conocimiento del continente americano como su participación en la defensa de la vacuna de Jenner. Obra suya es la traducción del *Tratado histórico y práctico de la vacuna* de Moreau de Sarthe, que edita la Imprenta Real en 1803; en el prólogo a la versión española ratifica Balmis su incondicional defensa de la vacuna al afirmar que «sus ventajas están ya tan comprobadas y sancionadas, que sólo el egoísmo, la ignorancia y preocupación intentarán rebatirlas».

El naturalista y médico Francisco Xavier Balmis dirige la expedición de la vacuna y la difunde, queda recordado, desde el inicio de 1804 hasta su regreso en 1806. Protagonizó el más importante episodio de política sanitaria realizado por la Corona española en los años iniciales del siglo XIX, hecho posible por la coincidencia en quien dirigió la empresa de su doble condición de naturalista y médico.

INTERVENCIONES

Prof. Campos Muñoz

Quiero comenzar agradeciendo al Prof. Sánchez Granjel su intervención en este acto porque ha sintetizado en muy poco tiempo

una Expedición tan compleja, tan extensa en el tiempo y de tanto significado sanitario. En este acto de inauguración y homenaje quiero manifestar que tenemos la suerte de contar en la sala con la presencia de la historiadora D.^a Susana Ramírez, que ha trabajado en la expedición durante años y que leyó su tesis doctoral sobre la misma. Estoy seguro, conociéndola, que cualquier interesado en el tema podrá consultarla en todos aquellos datos pormenorizados y concretos relacionados con el curso y el desarrollo de la Expedición. Sé muy bien de su disposición personal y de su conocimiento en lo que a la documentación específica sobre la expedición y la obra de Balmis se refiere. Creo que para nuestra Academia es un honor contar con su presencia en este acto de homenaje.

Sobre la Expedición creo que lo más característico a destacar es su carácter precursor y su carácter pionero en la Sanidad española e internacional.

Si como dice el diccionario pionero es quien abre nuevos caminos en una actividad determinada, la Expedición de la vacuna es para mí, absolutamente, pionera en al menos cuatro actividades esenciales en la sanidad de nuestro tiempo. En primer lugar, en la necesidad de que los gobiernos adopten medidas destinadas a proteger la vida y la salud de sus ciudadanos. La decisión de enviar y financiar la expedición, tomada en su día por Carlos IV tras oír al Consejo de Indias y a la Junta de cirujanos de cámara, con el solo objeto de prevenir la viruela a los súbditos de la Corona dondequiera que habitasen, constituye un hito en política sanitaria preventiva a gran escala, que ningún otro gobierno de la época fue capaz de impulsar.

En segundo lugar, la Real expedición es también pionera en el modo de impulsar, propagar y preservar la vacuna y la actividad vacunadora. Y no sólo, por supuesto, en lo que al carácter científico se refiere —estableciendo una cadena humana entre España y América y entre ésta y Filipinas—, sino, sobre todo, en lo que atañe a la propia institucionalización del proceso de vacunar en los territorios visitados. Concretamente en cada territorio los expedicionarios crean una Junta de Vacunas con el personal adiestrado y los registros necesarios para continuar con el proceso de vacunación una vez finalizada la visita. La Real Expedición de la Vacuna es también pionera, en tercer lugar, en la educación sanitaria. Balmis y los expedicionarios portaban consigo libros sobre el modo de vacunar que fueron distribuyendo en las Juntas de Vacunación creadas y que constituyen el manual formativo en el que realizaron su

aprendizaje los distintos colaboradores pertenecientes al País visitado. En una cuarta actividad es también pionera la Expedición Balmis. En concreto, en un moderno concepto de cooperación sanitaria según el cual la colaboración entre los países ha de basarse en un proceso de transferencia de conocimiento y de tecnología destinado a alcanzar, sin ninguna reserva y lo antes posible, la independencia y la autosuficiencia de aquellos que la reciben. Creo que el significado de esta labor y de este logro lo resume magistralmente el Profesor Ignacio Chávez, ilustre médico y científico mejicano, cuando afirma que con esta expedición «España escribió una de las páginas más limpias, más humanas y de más auténtica civilización que jamás se haya escrito en la historia».

La expedición trajo también otras muchas novedades, entre ellas la participación por primera vez en una expedición científica y sanitaria de una mujer, Isabel Sendales, con un papel verdaderamente protagonista o la de haber sido un proyecto científico, presentado, evaluado y sometido a financiación pública en competencia con otros. Pero estos hechos, muy relevantes también para la época, quedan incluso algo ocultos ante los cuatro hechos comentados con anterioridad —adopción de medidas públicas, institucionalización, educación y cooperación—, absolutamente seminales en relación con la medicina y la sanidad de nuestros días.

Para conmemorar el bicentenario de la Expedición y su carácter precursor y seminal sobre la sanidad de nuestro tiempo el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, ha impulsado la creación de una Comisión Nacional conmemorativa con el objeto de articular las distintas iniciativas sociales que han surgido en España al amparo del bicentenario. La Comisión, que cuenta con la Presidencia de Honor de Sus Majestades los Reyes de España y la presencia en su seno del Excmo. Sr. Presidente de esta Academia Nacional de Medicina, ha avalado iniciativas culturales como exposiciones, homenajes, cursos de formación, seminarios científicos, edición de libros y sellos y el desarrollo de un programa de transferencia tecnológica a centros sanitarios y laboratorios de Salud Pública de Hispanoamérica en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud.

Creo que con el acto que hoy celebra esta Academia y con la exposición que acaba de inaugurarse la Real Academia Nacional de Medicina continúa su antigua trayectoria de homenaje a los valores permanentes y pioneros surgidos en esta Expedición sanitaria y

al significado de la Vacuna en la historia de la Medicina y de la humanidad, como subrayó, en una sesión solemne en 1923, en esta misma sala, en presencia de S.M. el Rey, D. Gregorio Marañón con motivo del centenario de la muerte de Eduardo Jenner, descubridor de la vacuna y académico asociado de esta Real Academia.

Prof. Rey Calero

Siempre es grato participar en este acto conmemorativo del bicentenario de la Real Expedición filantrópica del Dr. F. X. Balmis al llevar la vacuna antivariólica a América y Filipinas, con lo que nuestra Academia y el Instituto Carlos III quieren honrar tan trascendental motivo. La Ley Orgánica de Sanidad de 1855 obligaba a las autoridades sanitarias a vacunar. También hace un siglo, en 1903, se promulgó un Real Decreto que establecía la vacunación y revacunación obligatorias. En Madrid se vacunó más de un tercio de la población, después de iniciarse una campaña de concienciación respecto a esta práctica preventiva, y este evento ha sido destacado, sobre todo después de escuchar la documentada exposición del Prof. Sánchez Granjel, que ha sabido sintetizar y exaltar magistralmente dicho acontecimiento.

Pero pasemos de la anécdota a la categoría. Estaba yo presente en Méjico en el Congreso Internacional de Microbiología, en que se expuso el hecho aludido de la propagación de la viruela, en el momento de la conquista de Méjico, como si los españoles implantáramos la guerra bacteriológica. Habíamos sido condiscípulos del Prof. de Microbiología que organizaba el Congreso, en el Instituto Pasteur, y poco antes del Congreso le habían otorgado el Premio Nobel a Jacob, Lwoff y Monod, y a éste le ofrecieron la conferencia inaugural, donde expuso estos hechos, no demostrados.

Por supuesto que las epidemias acaecen cuando nuevos virus o bacterias se enfrentan con una población susceptible, no inmune. Las epidemias de viruela causaron incontables bajas en la población, como también las causaban en Europa, aquí sobre todo en personas más jóvenes, porque las mayores tenían defensas por aquello de «a la vejez viruelas». También la gripe causó estragos en la población americana. Quizás los indios veían con ojos atónitos como los españoles permanecían indemnes ante aquellas enfermedades que tantos estragos causaban en la población indígena.

La sífilis que posiblemente trajeron los soldados que acompañaron en el segundo viaje a Colón, y como tales soldados se alistaron en los tercios que combatían en el cerco de Nápoles a las órdenes del Gran Capitán frente a los franceses, extendieron la sífilis que llamaron «mal napolitano», «mal gálico», «mal español». Cada uno echándole al vecino la culpa del mal venéreo.

Cuando nos ha trazado la historia epidemiológica de la vacuna, es interesante como Edward Jenner recoge la observación de los campesinos de Gloucester, de que aquellos que habían sufrido las pústulas de las vacas no padecían aquellas terribles epidemias de viruela. La observación era manifiesta, la hipótesis se generalizaba. Jenner, en el sistema tutorial inglés, lo consulta con su maestro. La respuesta es: ¡experimente! La comprobación experimental surge, entre otros hechos, en 1774, cuando Benjamín Jesty se embadurna él y su familia con las pústulas de las vacas, con lo que se libran de la epidemia de viruela. El paso siguiente lo da Jenner en 1776 al tomar de las manos de una joven campesina, Sara Nelmes, las pústulas del *cowpox*, las inocular al adolescente James Phipps, y después que le prenden y, por tanto, le suponía con defensas, le inocular la viruela que en aquel momento azotaba el condado. El chico no adquirió la viruela. Por la ética médica no sería recomendable, pero se ha llevado a cabo la comprobación experimental de la hipótesis, y se puede sustentar tal tesis.

En 1778 publica un opúsculo de unas 60 páginas: «*An Inquiry into the Causes and Effects of Variola Vaccina. A Disease discovered in some of the western countries of England particularly in Gloucestershire and Known by the name of cowpox*».

A pesar de los detractores, hay quienes celebran este hecho como un trascendental descubrimiento. El Dr. Francisco Piquillen y Verdaguer en Puigcerdá vacuna a los niños en 1800. Salvá y Campillo en 1799 vacuna a niños en Barcelona.

Carlos IV, muy sensibilizado ante el tema, pues su familia había sido víctima de casos de viruela, como su hermano Gabriel, su cuñada la infanta Margarita, y con algunas marcas indelebles en las caras de la infanta, su propia hija, María Luisa que padecería la infección. En este momento en que se ha incrementado la población española que pasó de 7,5 M a 10,5 M en el siglo XVIII en el entorno ilustrado. Godoy gira de la política de alianzas con Inglaterra a la francesa, que se acentúa con la llegada al poder de Napoleón.

Así, pues, bajo los auspicios de la corona española, se financia la expedición en el 1803, como una de las aventuras más impresionantes de prevención de la viruela que trasciende las esferas continentales. Parten de La Coruña, como nos ha indicado, el 30 de noviembre de 1803 bajo la dirección de F. X. Balmis, perfeccionista, voluntarioso y gran gestor. Subdirector es José Salvany, brillante también médico militar de la Marina, que asume el compromiso de su vida con tal obra. Llevan unos veintidós niños a bordo de la inclusa, de entre 5 a 8 años, para pasar la linfa brazo a brazo. Participa la directora de la Casa de Expósitos de La Coruña, Isabel Sendales, que llevó a su propio hijo.

Nos podríamos preguntar: ¿por qué niños? Por un más fácil manejo, pero también más proclives a defenderse peor de ciertas enfermedades. Quizás podríamos recordar que en los episodios de vacunación brazo a brazo, procedentes de zuavos de entre las tropas napoleónicas, se había protegido de viruela, pero se les había contaminado de sífilis a los receptores de esta linfa. No mucho tiempo atrás, cuando las tropas de Napoleón invaden Egipto, en las batallas con los mamelucos, las tropas francesas fueron contagiadas por las prostitutas de El Cairo y Alejandría, y se cuenta que los generales mandaron exterminar a unas cuatrocientas, en vista de los estragos acaecidos en la tropa. Así, pues, los niños aparentemente sanos eran portadores más fiables.

Se llega a Canarias, se establecen los comités o Juntas de la vacuna, creando una organización sanitaria estable, capaces de fomentar el intercambio científico. Informes como el de Félix González en 1814 así lo atestiguan. Se lleva el libro de J. L. Moreau, *Tratado histórico y práctico de la vacunación*, editado en 1803 y prologado por Balmis, como un documento válido para lo que había que hacer. El médico asume, además de la curación, la visión social de la protección de la salud y la prevención. Se llega a primeros de enero al Caribe, parece que en Puerto Rico no se acoge con el entusiasmo esperado. Pues ya se había recibido a través de la isla de Saint Thomas linfa vacunal, posiblemente inglesa, llevada por los daneses y otros comerciantes con estas islas. La expedición se divide en dos: Salvany va a hacia Venezuela y al Sur. Muere después en Cochavana (la actual Sucre).

Balmis, desde Caracas, como médico militar, ya conoce México; va hasta allí a vacunar y fomentar la organización preventiva, pasando previamente por Cuba. En Méjico es bien aceptado. Se le

recuerda con una calle en la capital azteca. Después recoge otros 26 niños mejicanos y parte por el Pacífico hacia Filipinas, Macao, Cantón, hasta que llega a Lisboa en septiembre de 1806. Carlos IV le felicita públicamente.

Al recordar estas efemérides nos vemos honrados por esta acción ejemplar que con tanto conocimiento ha expuesto el Prof. S. Granjel, y que supone implantar una organización preventiva en las colonias de Ultramar. Hasta el mismo Jenner lo calificó así: «*No me imagino que en los anales de la Historia haya un ejemplo de filantropía más noble y tan extensa como ésta*». Muchas gracias.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 20 DE ABRIL DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

PERFIL HISTÓRICO DE LA MEDICINA ESPAÑOLA
HISTORICAL PROFILE OF SPANISH MEDICINE

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

Resumen

En el trabajo se busca explicar cómo en la evolución histórica de la Medicina peninsular hay que diferenciar un primer periodo, prehispánico, en el que se incluye la importante herencia médica hispanoárabe y su transmisión a la Europa cristiana. La verdadera Medicina española, que se inicia con la unificación de los reinos peninsulares por los Reyes Católicos, discurre por etapas alternantes de esplendor y decadencia, mostrando su relación con concretas situaciones políticas nacionales y episodios bélicos, causantes de su falta de concordancia con el curso histórico de la Medicina europea.

Abstract

In this essay what we try to explain is that, according to the historical evolution of the peninsular Medicine, we can distinguish a first pre-Hispanic period where the important Hispano-Arabian medical heritage and its transmission to the Christian Europe are included. The real Spanish Medicine, which started when the unification of the peninsular Kingdoms made by the Catholic Queen and King took place, goes through splendour and decadence

periods, showing its relationship with concrete national political situations and war episodes, which caused the lack of concordance between our medicine and the historical development of the European Medicine.

El estudio del pasado de la Medicina española me ha deparado una lección que espero poder reducir a sus rasgos más singularizadores en esta comunicación. Puedo anticipar que lo que en ella hay de diferenciador surgió del peculiar destino histórico de la sociedad española, carente de individualidad política hasta las décadas finales del siglo xv y más tarde sometida a crisis ideológicas, con expresión bélica, en las centurias que distancian el gobierno de los Reyes Católicos de la última contienda civil, episodio dramático, con negativa repercusión cultural, y concretamente médica, de la que no haré referencia pues es supuesto básico en el quehacer del historiador no someter a examen la época que constituye su propio entorno social.

El relato debe iniciarse con la presencia de Roma en la península y su aporte a los pueblos peninsulares de su ordenación política y en lo tocante a la medicina de profesionales formados en la tradición científica griega. Interrumpido el proceso de romanización por la invasión visigoda, del saber médico grecorromano sólo perduran nociones elementales, las que recoge San Isidoro en sus *Etimologías*, obra escrita siguiendo el modelo de los enciclopedistas romanos. La medicina peninsular sólo es deudora a los legisladores visigodos de un primer intento de ordenar el quehacer médico que figura en el *Fuero Juzgo*.

En el periodo de dominio peninsular islámico, iniciado el siglo VIII y en su etapa primera, la sociedad que se somete ahora a un nuevo credo religioso conserva la herencia cultural romana y el saber médico y su ejercicio lo mantienen mozárabes y judíos y lo hace posible la tradicional tolerancia ideológica del Islam. La posterior relación comercial y científica con el Islam oriental, directo heredero de la medicina grecobizantina, impulsa un sostenido desarrollo en al-Andalus que conduce a la elaboración de un bien trabado cuerpo de saberes médicos, con aportación original sobre lo recibido hasta hacer realidad una de las más brillantes etapas de la medicina peninsular, en el Califato cordobés primero y posteriormente en los reinos de Taifas.

La participación de profesionales judíos se mantiene hasta la imposición de un rigorismo religioso por invasores en al-Andalus de almorávides y almohades, causantes de un exilio que lleva a la minoría judía a tierras del Islam oriental y a los reinos cristianos peninsulares, donde participan en su organización administrativa y facilitan una evolución cultural con expresión concreta en el campo médico.

Del esplendor de la medicina hispanoárabe da testimonio una importante literatura médica, todavía hoy no totalmente conocida, y de la que dan testimonio, recordando unos nombres, la obra quirúrgica de Abulcasis, el saber clínico de Avenzoar, la asimilación de la botánica de Discórides por Ibn al Baitar y la labor especulativa del médico y filósofo Averroes. Del nefasto resultado que deparó la política de almorávides y almohades es testigo de excepción la expatriación del cordobés Maimónides, máxima figura de la medicina hispanojudia, que pasó a ser en El Cairo médico de Saladino.

La aceptación y el prestigio que los médicos judíos tuvieron en al-Andalus con anterioridad a su expatriación la ejemplifica la biografía de Hasdai ibn Schaprut, médico y consejero de Abderraman III y resulta suficiente su testimonio para atestiguar el tránsito del reconocimiento social a la decadencia de la medicina hispanoárabe, proceso en el que asimismo tuvo su participación la situación político-militar de al-Andalus sometido a la creciente presión bélica de los reinos cristianos peninsulares.

Paralelamente a la decadencia de los saberes médicos en el ámbito debilitado del dominio islámico, los reinos cristianos amplían su presencia territorial y su cuerpo social, incrementado con mudéjares y judíos se articula en una fe religiosa que no impide, durante un tiempo, la convivencia de tres pueblos con sus propias culturas; luego sobrevendrá lo que con anterioridad aconteció en al-Andalus, la imposición cultural de la población portadora de las creencias religiosas políticamente dominantes y el sometimiento de las minorías un tiempo toleradas.

Fueron los judíos expulsados de al-Andalus y quienes les sucedieron los que tuvieron encomendados cometidos artesanales, mercantiles y también médicos, con los que sirven a monarcas, jerarquías eclesiásticas, grandes señores y concejos urbanos; numerosos son los testimonios que corroboran la preferencia por los médicos judíos de los integrantes de la minoría que ostentaba el poder; vale para probarlo el elogio que el infante don Juan Manuel hizo de su

médico don Zag y el del judío converso, Alonso Chirino, médico de Juan II de Castilla, que se permitió exponer en obras que suscitaron airadas réplicas de médicos cristianos, los errores que con frecuencia cometían los profesionales 'no letrados'. No es erróneo comparar, salvando diferencias culturales, la situación social de Chirino en la corte castellana y la del judío Hasdai ibn Shaprut en la corte del Califa cordobés.

El principal papel histórico de médicos e intelectuales judíos realmente decisivo en la evolución de la Medicina europea Bajo medieval se cumple en la península por ser frontera terrestre del Islam con la Cristiandad, y cobra realidad con la traducción de obras médicas árabes al latín, el idioma científico de Europa. Esta recepción del saber médico está atestiguada desde el siglo x y el episodio fundamental de tal empeño cultural tiene por escenario la ciudad de Toledo, conquistada por el rey Alfonso VI, núcleo urbano con importante población árabe y judía; a Toledo acuden intelectuales europeos que participan en el proceso de asimilación de la cultura griega arabizada y bastará para reconocer su presencia la estancia en Toledo, donde cumple importante labor de traductor, de Gerardo de Cremona.

Mientras el reino de Castilla pone su empeño político y su fuerza militar en la reducción de la presencia islámica en la península, los reinos de la corona de Aragón se orientan a Europa y las conquistas militares que proporcionan esta política de expansión hace posible el encuentro de sus médicos con el saber, en su origen también islámico, de la escuela de Salerno; Italia y la ciudad francesa de Montpellier educan a médicos catalanes, aragoneses y valencianos, y esta realidad hace comprensible fuera un profesional al servicio de Jaime II de Aragón, Arnau de Vilanova, el primer médico peninsular que simboliza, con los maestros salernitanos, la primera etapa medieval de la medicina europea.

Los médicos de estirpe judía, sucesores de los que fueron obligados a abandonar al-Andalus, fueron expulsados por los Reyes Católicos en 1492, pero excluidos del exilio por su conversión al cristianismo y retornados otros tras abandonar la fe mosaica, conservan su prestigio en el minoritario sector social que ya había mostrado sus preferencias por los profesionales judíos en los siglos medievales. Esta realidad no la modifica la implantación del requisito de 'limpieza de sangre' para autorizar el ejercicio de la profesión médica, norma reiteradamente esquivada, y la vigilancia de la

Inquisición, operante hasta el siglo XVIII, que convirtió en vida arriesgada la peripecia personal de no pocos profesionales conversos.

La unificación política de los reinos de Castilla y Aragón, con la posterior anexión del reino de Navarra y el término de la presencia del Islam en la península, permite que durante el reinado de los Reyes Católicos y los de Carlos I y Felipe II, España conquiste poderosa realidad política e imponga su presencia en Europa; un férreo ajuste administrativo que yugula los particularismos medievales da como resultado una realidad cultural que identifica las 'Españas medievales'; ayuda a conseguirlo el esfuerzo unificador que sigue al descubrimiento del continente americano y la política bélica que sostiene la presencia española en Europa.

Hechos concretos de política cultural, concluida la Edad Media, con la potenciación de los estudios médicos en las Universidades, su relación con centros académicos italianos y franceses, la imposición en Europa del latín como idioma científico y finalmente la regularización del ejercicio profesional con la creación del Protomedicato, son factores que sumados contribuyen a la consolidación de una medicina que ya puede denominarse española y que va a vivir en el siglo XVI su etapa de mayor esplendor. Su evolución histórica quedará sometida a influencias, favorables unas, negativas otras, nacidas siempre de concretas coyunturas políticas, usando este término en su más amplio sentido, capaces de imponer en su destino etapas alternantes de esplendor y decadencia que siguen, y es importante destacarlo, curso distinto de la evolución paralela de la Medicina europea.

La primera etapa de la Medicina que ya es española, la renacentista, la inicia el gobierno de los Reyes Católicos y encuentra su término con la muerte de Felipe II, cuando finaliza el siglo XVI; hay que diferenciar en ella dos fases; en la primera el rasgo singularizador lo constituye la apertura a Europa, anticipada, queda apuntado, en la política de los monarcas aragoneses y que potenció Fernando el Católico; médicos españoles se educan en París y en universidades de Italia y profesionales valencianos están al servicio del Pontífice Alejandro VI; en Castilla a la Universidad de Alcalá, fundada por Cisneros, llegan las más recientes conquistas del pensamiento europeo y encuentra inicial aceptación la obra de Erasmo.

La expansión de la reforma de Lutero suscita en España una reacción religiosa que se refleja en cambios en la política cultural y los anticipa la recomendación que el emperador Carlos, ya retira-

do en Yuste, hace a su hijo de adoptar disposiciones que preserven a España de la querrela religiosa, las que materializa Felipe II ordenando la edición del primer índice de libros prohibidos en 1559, compuesto por orden del Inquisidor general Fernando de Valdés, y la promulgación de una pragmática del mismo año que prohibía, bajo pena de destierro, la estancia de maestros y escolares en las Universidades europeas.

Las consecuencias de este alineamiento político y religioso, tuvo prolongada vigencia con efectos negativos graves en la evolución de la Medicina española. Ya en el mismo siglo XVI lo dispuesto en 1559 impone claro contraste entre el talante intelectual de los médicos de la primera mitad de la centuria y los pertenecientes a la última promoción del siglo. Los médicos de la generación carolínea mantuvieron relación con la Medicina europea; en París estudian Miguel Serveto y Andrés Laguna y en Italia se educa y desarrolla su gran obra anatómica Valverde de Amusco; el alejamiento de España de estos médicos ayuda a entenderlo el contraste que debieron descubrir entre el clima cultural en que se habían formado y el que empezaba a cobrar realidad en el mundo médico español; la condición de 'conversos', cierta en Laguna, sospechada en otros coetáneos, colaboró también en el mantenimiento de aquella voluntaria expatriación.

Los médicos de la segunda mitad del siglo, interrumpida la relación personal con los centros del saber europeo, alcanzaron, en sus figuras más representativas, indiscutible prestigio científico, como lo prueban los maestros de Alcalá Francisco Valles y Cristóbal de Vega, autores de importante contribución a la recepción del saber médico griego, pero su actitud ideológica, que ha sido definida como 'hipocratismo galenista' no permite identificarlos con los profesionales de la generación anterior, pues desconocen las novedades que empezaban a cobrar realidad en la Medicina europea. En las Universidades españolas se desatiende el estudio de las más importantes novedades del siglo; en la anatomía hay pugna entre tradición y modernidad y en la cirugía sólo destacan los logros alcanzados por Daza Chacón y Bartolomé Hidalgo de Agüero; el descubrimiento de las Indias permite el enriquecimiento de la botánica médica testificado en las obras de Nicolás Monardes, García d'Orta y Cristóbal de Acosta.

Cuando finaliza el siglo XVI, prolongándose su vida a los años iniciales de la siguiente centuria, la gran figura del médico Luis

Mercado, protomédico de Felipe II, realiza en una importante obra escrita una ordenación sistemática del total de los saberes médicos donde si bien recoge conquistas hechas durante el siglo, las articula en un cuerpo ideológico todavía fiel a la tradición griega.

Las consecuencias negativas de este enclaustramiento de la medicina española impuesto por un imperativo político y religioso, se hacen patentes en el siglo XVII con una decadencia de la medicina nacional que se agrava según transcurre la centuria. Ayudan a que esto suceda la represión inquisitorial de los médicos 'conversos', algunos condenados a penas de inhabilitación y otros forzados al exilio buscando refugio en el más tolerante ámbito ideológico de la sociedad europea.

En los médicos españoles del primer tercio del siglo XVII todavía es perceptible una estimable formación doctrinal, herencia de la medicina renacentista, y buen ejemplo lo ofrece la obra de Ponce de Santa Cruz; quienes pertenecen a las siguientes promociones, los que ejercen en la España de los últimos Austrias, componen un mundo médico en el que se hacen evidentes los signos que revelan la inactualidad de su mundo intelectual; lo prueba la promoción de los 'dogmáticos': García Carrero, Pedro Miguel de Heredia y Henríquez de Villacorta, autores de obra escrita en la que absolutizan la tradición griega; en los médicos del último tercio del siglo, en sus escritos, se descubre ya una total carencia de rigor científico y sólo son perceptibles tímidos signos de cambio en la labor de los llamados 'novatores', cuya novedad naufraga en el final bélico que abre la muerte de Carlos II.

Sin sucesión directa la monarquía española, sus todavía extensos dominios en Europa y en los mundos de Ultramar, constituyen rico botín que van a disputarse los poderes políticos europeos; el triunfo de las armas francesas impone en España, con Felipe V, la dinastía borbónica y su política y la de sus sucesores hasta los años finales del siglo XVIII hace posible la ruptura del aislamiento ideológico impuesto por Felipe II promediando el siglo XVI.

Diversos hechos, que aquí no es ocasión de puntualizar, atestiguan el inicio y la paulatina consolidación de una nueva etapa de la medicina española que se expresa en un sostenido empeño de acomodar el pobre saber médico heredado y el no actualizado ejercicio profesional al nivel alcanzado por la Medicina europea. Ideológicamente el primer signo del cambio se descubre en la obra, que fue objeto de áspera polémica, del médico Martín Martínez, defen-

sor de una orientación empírica de la medicina teórica que el calificó de 'escéptica'; opuesta al dogmatismo tradicional, credo ideológico que ayudó a divulgar el Padre Feijóo.

La enseñanza universitaria de la medicina se nuestra reacia a la mudanza doctrinal y constituye el último reducto de la tradición escolástica; la reforma educativa la van a realizar las Academias de Medicina y los Reales Colegios de Cirugía, instituciones académicas y docentes adaptadas al saber europeo del siglo y en las que se atiende con rigor a la enseñanza de los dos saberes, la anatomía y la cirugía, desatendidos en la medicina universitaria. Cuando ya el siglo se aproxima a su término un cambio en la enseñanza médica clínica se hace efectivo con la creación en Madrid, por disposición real (1799), de cursos médicos hospitalarios que «rectifiquen, dice a la letra el texto del acuerdo, los estudios de Medicina con presencia de los mejores planes».

Participan, y serán decisivos, en este proceso de actualización del saber médico, las traducciones que se hacen de obras francesas y la presencia en España de profesionales franceses e italianos amparados por la política borbónica y cuya labor es particularmente importante en la cirugía general y especializada con introducción de nuevas técnicas quirúrgicas. Amparando esta nueva política sanitaria se encuentra el médico de cámara de Felipe V, el italiano José Cervi, cuya labor de ordenación de la vida médica hace recordar la cumplida por Luis Mercado en los años finales del siglo XVI.

Las primeras conquistas originales en la medicina española 'ilustrada' se realizan en el campo del empirismo clínico y ejemplos probatorios los ofrecen Gaspar Casal y los fundadores de los Reales Colegios Pedro Virgili y Antonio Gimbernat. Otro testimonio valioso de esta recuperación de la relación con la Medicina europea se descubre en la presencia de médicos españoles en centros universitarios y hospitalarios europeos como lo confirman los estudios que en Francia hacen Francisco Fabra y Soldevila e Ignacio Lacaba y en Paris y Londres Antonio Gimbernat.

El distinto panorama que muestra la Medicina española 'ilustrada', comparándola con la del siglo precedente, ofrece un contraste en la política religiosa que considero particularmente esclarecedor; me refiero a la práctica desaparición de la represión inquisitorial en el mundo médico; cuando Juan Muñoz y Peralta, fundador de la Regia Sociedad Médica de Sevilla, es procesado por su probada condición de 'cristiano nuevo', filiación racial que en el siglo XVII

hubiera tenido como castigo mas leve la 'inhabilitación' para el ejercicio profesional, en Muñoz y Peralta no sólo es exonerado de toda culpa pues el propio Inquisidor general le devuelve su puesto de médico de cámara considerando que el proceso no afectaba a 'oficios de honra'.

Históricamente hay que destacar que el proceso de decadencia de la Medicina española del Seiscientos coincide con la etapa en la que la Medicina en Europa, preparada por la labor de los médicos renacentistas, alcanza efectiva independización de la tradición grecoislámica con el inicio de la que hay que calificar ya como medicina 'moderna', lo que acentúa la gravedad del distanciamiento de España de la cultura europea iniciado por las disposiciones de Felipe II y hace más dificultosa la incorporación de la medicina nacional al nivel de los conocimientos que ella misma había propiciado con la labor de los médicos de la primera mitad del siglo XVI.

Lo que alcanzó a ser realidad en la Medicina española del Setecientos y queda esbozado en lo que antecede, estaba condenado a un nuevo desastre cultural que se hace previsible antes de alcanzar su término el siglo XVIII. Las etapas, alternantes, de esplendor y decadencia, signo realmente distinto de la historia de la Medicina española, encuentra nuevo testimonio probatorio en las querellas cortesanas que degradan el reinado de Carlos IV y a las que sigue el trágico episodio de la lucha contra el poder napoleónico y la política absolutista de Fernando VII que cubre las primeras décadas del siglo XIX. Afrancesados que no pudieron retornar tras la derrota de Napoleón y liberales perseguidos por la política de Fernando VII provocan una situación crítica en la que prácticamente se desvanece el empeño europeizador de los 'ilustrados'.

Se cierran los centros de enseñanza médica y sus profesores son encarcelados; Pedro Castelló saldrá de la cárcel y obtendrá puesto privilegiado en la Corte gracias a una favorable actuación profesional en una grave crisis de gota de Fernando VII; Castelló, sin renunciar a sus convicciones ideológicas pudo utilizar un aval personal que sólo otorgan los dictadores para hacer realidad los primeros proyectos de reorganización de la actividad médica. El exilio, que ahora es político, de bastantes médicos, hace recordar el político-religioso de la España del Antiguo Régimen.

El recuerdo de algunos nombres será suficiente para atestiguar la realidad de los exilios políticos de médicos apenas iniciado el siglo XIX; su condición de liberales llevó a la emigración en Londres a

Mariano Lagasca y a Pedro Pablo Montesinos; por influencia de Castelló recobran sus puestos académicos y universitarios Juan Mosácula y Antonio Hernández Morejón; Orfila llega a París con el amparo económico de una beca y su permanencia en Francia lo convierte en una gloria francesa; Ruiz de Luzuriaga, riguroso coetáneo de Orfila, estudia en París, donde inicia labor investigadora sobre fisiología de la respiración, trabajo que prosigue en Edimburgo, pero el retorno a Madrid cancela su porvenir científico, lo que le hubiera sucedido a Orfila de haber regresado a la España fernandina.

La situación de la medicina española Ochocentista, tras la muerte de Fernando VII, no obstante perdurar una situación política inestable, con luchas partidarias liberales, las guerras carlistas y el inevitable retroceso económico no tuvieron consecuencias en la Medicina equiparables a las vividas durante el siglo XVII; lo impide la no interrupción del influjo de la medicina europea, presente en España por una sostenida labor de traducciones y un importante periodismo médico; también influyó la labor personal de médicos que vivieron la peripecia de la emigración por motivaciones políticas: Mateo Seoane, refugiado en Londres, envía a España la normativa utilizada en Inglaterra en la lucha contra la primera epidemia de cólera; sus estancias como exiliados políticos en Francia permitieron a Pedro Felipe Monlau y Pedro Mata convertirse, tras su regreso a España, en iniciadores, respectivamente, de la Higiene y la Medicina Legal, y a su retorno de un exilio en Londres, Federico Rubio hace posible el inicio de una nueva etapa en la cirugía española y el desarrollo de especialidades quirúrgicas en el marco de una institución hospitalaria modélica.

Este esquemático recuerdo de la particular evolución de la Medicina española, históricamente condicionada, en sus alternantes periodos de esplendor y decadencia por motivaciones inicialmente políticas, llega a nueva etapa cuando el término de la última guerra dinástica y la ordenación de la vida pública que hace posible la Restauración, crea el clima de normalización preciso para que la Medicina española completara su identificación con la europea y fuese capaz de generar auténtica ciencia médica original; lo logran los componentes de la que se conoce como 'generación de sabios', que encabeza Cajal, nuestro primer Premio Nóbel, y la integran, silenciando nombres, Jaime Ferrán y Ramón Turró, Esquerdo, Alejandro San Martín y Juan Madinaveitia.

El que fue empeño brioso de estos médicos que cumplen su quehacer profesional y científico entre los siglos XIX y XX, se consolida en la promoción que encabeza Gregorio Marañón, participe de la que Laín ha calificado de 'edad de plata' de la cultura española y que trunca la guerra civil de 1936, dramático suceso que por sus consecuencias culturales, desde luego evidentes en la Medicina nacional, hace recordar lo que en su fecha supuso la pragmática de Felipe II, mediado el siglo XVI y en otra coyuntura histórica los episodios bélicos que precedieron al gobierno absoluto de Fernando VII.

NOTA BIBLIOGRÁFICA

Lo esquematizado en esta comunicación se encuentra suficientemente comentado en los volúmenes de mi *Historia General de la Medicina Española* (Salamanca, 1978-1986) y en la obra *Historia Política de la Medicina Española* (Salamanca, 1985).

INTERVENCIÓN DEL PROF. GRACIA GUILLÉN

El Prof. Granjel ha pasado en su exposición revista a la historia de la medicina española, mostrando y demostrando la correlación directa que existe entre orientación política y desarrollo científico-médico. Toda la historia de España está jalonada por periodos de expansión o diástole y otros de contracción o sístole. Cuando España se cierra en sí misma, la ciencia decae sistemáticamente. La pregunta que yo querría hacerle es si esto se debe a puras razones políticas o si, por el contrario, obedece a factores más generales, a la postre culturales o ideológicos. Esta lucha ideológica entre una mentalidad tradicional y tradicionalista y otra liberal, es evidente a todo lo largo del siglo XIX español y de la primera mitad del XX. El hecho de que a los representantes de esa segunda corriente se les denomine con términos que suenan como insultos, «afrancesados», primero, «liberales», después, más tarde «rojos», es buena prueba del poder del pensamiento reaccionario en nuestra historia. La pregunta que yo le querría hacer es si cree que hemos salido ya de esa dialéctica, o si por el contrario nos encontramos aún inmersos en ella.

CONTESTACIÓN DEL PROF. SÁNCHEZ GRANJEL

Coincido, en lo fundamental, en el comentario del Prof. Gracia Guillén al contenido de mi comunicación. Quiero pensar que la España desde las últimas décadas de la pasada centuria ha superado, definitivamente, la trágica sucesión de períodos de esplendor y decadencia del pasado médico español. El estado actual de nuestra medicina, incluida la formación académica de los profesionales médicos, no admite comparación, recurriendo a mi personal experiencia, con la medicina española de las décadas inmediatamente posteriores a la guerra civil, que yo viví como estudiante y en mi etapa, fugaz, de ejercicio médico.