

ANALES  
DE LA  
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

---

AÑO 2005 - TOMO CXXII

CUADERNO TERCERO

SESIONES CIENTÍFICAS

SESIÓN NECROLÓGICA



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

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 17 DE MAYO DE 2005

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

**INSTITUTO DE TERAPÉUTICA OPERATORIA  
(1880-1939). INSTITUTO RUBIO Y GALI,  
INSTITUTO MONCLOA. CONTRIBUCIÓN  
A LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS Y ENFERMERÍA  
EN ESPAÑA**

***INSTITUTO DE TERAPÉUTICA OPERATORIA  
(1880-1939). INSTITUTO RUBIO Y GALI,  
INSTITUTO MONCLOA.  
CONTRIBUTION TO MEDICAL SPECIALITIES  
AND NURSERY IN SPAIN***

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO VÁZQUEZ DE QUEVEDO

Académico Correspondiente

**Resumen**

Se presenta la actividad del Instituto de Terapéutica Operatoria de Madrid en los cincuenta y siete años que duró su existencia (1880-1939). Fue fundado por Federico Rubio y Gali (1827-1902). Se divide su trayectoria en tres épocas. *Primera*: Desde su fundación en el Hospital de la Princesa (1880-1896), donde estuvo dieciséis años y se inició la formación de médicos posgraduados. *Segunda*: Construcción y actividad en la Moncloa (1896-1902), seis años, mientras vivió su fundador, que editó la Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas y fundó la primera escuela de Enfermeras de España,

Santa Isabel de Hungría. *Tercera Época:* (1902-1939) Durante treinta y siete años, hasta que desaparece el Instituto por los efectos de la Guerra Civil.

El Instituto de Terapéutica Operatoria también se conoció como Instituto Rubio o Clínica de la Moncloa. Fue génesis de especialidades como: cirugía, ginecología, urología y otorrino, etc.

Rubio como cirujano fue pionero en operaciones de ovario (1860), matriz (1861), resección de maxilar superior (1864), y laringe (1870). Su personalidad y obra se puede contemplar como político liberal, pedagogo, polígrafo o académico (RANM). A su escuela se vincularon nombres como: E. Gutiérrez, Ariza, Buissen, Martínez Angel, Pulido, Sarabia, Suender, González Bravo, López Durán, Landete, Cervera, Albitos, Botín, etc. Sobre el lugar que ocupó el Instituto se levanta desde 1955 la Clínica de la Concepción de Madrid.

## Abstract

We develop in this paper the activities of «Instituto de Terapeutica Operatoria» during the fifty-seven years of its existence (1880-1939). It was founded by Federico Rubio (1827-1902). We consider three periods of existence for the institute: *First:* From its foundation (in «Hospital de la Princesa», 1880-1896) and during the next sixteen years. This period saw the beginning of graduate formation for doctors. *Second:* Building and activities in Moncloa (1896-1902), during six years, while his creator was still alive. He edited the «Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas» and started the first spanish school of infirmary (Santa Isabel de Hungría). *Thirth:* (1902-1939) About thirty-seven years, until the institute dissapears because of the Spanish Civil War.

The Instituto de Terapeutica Operatoria was also know as Instituto Rubio or «Clínica de la Moncloa». Many medical specialities were first created (in Spain) in this place: Surgery, Gynaecology, Urology, Otorhinolaryngology, etc.

Rubio, as a surgeon, was a pioneer in many interventions: ovary (1860), uterus (1861), upper maxilar resection (1864), larynx (1870). His personality and legate was the one of a liberal politician, pedagogyst, writer o academy member (RANM). Many doctors got attached to his teachings: E. Gutiérrez, Ariza, Buissen, Martínez Angel, Pulido, Sarabia, Suender, González Bravo, López Durán, Landete, Cervera, Albitos, Botín, etc. Just in place where the «Instituto» was sited, now there is the «Clinica de la Concepción», built in 1955.

## INTRODUCCIÓN

La Moncloa, última línea del frente de guerra que protegía Madrid, caía el 28 de marzo de 1939 con la toma de la capital, dando fin a la 2ª República Española.

El mapa de la cartografía militar muestra como entraron las tropas cruzando el río Manzanares hasta la Ciudad Universitaria, Parque del Oeste y Hospital Clínico.

Este lugar, que fuera, fronda y parque, arboleda y paz, había quedado reducido a escombros, hierros y montones de cascotes.

Todo desapareció en aquel caos. Entre otros el Instituto Rubio.

Los niños de la posguerra jugaron en aquel solar, entre los restos del que fuera afamado centro de especialidades quirúrgicas de nuestro país y donde nació la primera escuela de enfermeras, de España. Pasados unos años las excavadoras dieron finalmente cuenta de todo aquello.

De la obra del Dr. Rubio y tantos otros médicos españoles implicados en el proyecto, solo quedan escasos recuerdos de su actividad en hemerotecas, y algunos documentos en los anaqueles de muy restringidas bibliotecas.

### FEDERICO RUBIO Y GALI

(1827-1902)

Puerto de Santa María (Cádiz) - Madrid

Argumosa, llamado «El Restaurador de la Cirugía Española», en la primera mitad del siglo XIX, es treinta y cinco años anterior al Dr. Rubio y Gali. La vida de Rubio se desarrolló durante los mismos años que la de Juan Creus y Manso (1828-1897), el que fuera gran profesor de cirugía en Madrid, y maestro del eminente cirujano y catedrático José Ribera y Sans (1852-1912) [36]. Ambos son también coetáneos de la Reina Isabel II (1830-1904). Así pues, sus vidas se desarrollan dentro de la época histórica del Positivismo (1848-1914).

Federico Rubio y Gali (1827-1902) nació en el Puerto de Santa María, Cádiz; hijo de un abogado liberal de Sevilla, D. José Rubio y Lubet, quien sufrió exilio en Francia debido a sus ideales políticos republicanos y a participar activamente con las tropas del general Riego en la contienda que tuvo lugar en España en esa época absolutista de Fernando VII. Su madre fue Dña. Trinidad Gali y Montaña [20].

Ya desde estudiante de Medicina en Cádiz destacó por tener habilidad como anatómico, de tal suerte que ganó la plaza de Ayudante de disector. Los conocimientos anatómicos le permitieron identificar con los ojos vendados la arteria lingual en una preparación anatómica, en una apuesta con sus compañeros de Facultad [14].

Publica un libro titulado, «Manual de Clínica quirúrgica» (1850), año en que termina la carrera. En esta obra manifiesta ya, un carácter independiente y el deseo de ejercer en función al propio conocimiento por la observación personal, es más, dice: «animando a la juventud española para que nos exima de la vergonzosa tutela que, en ciencias, nos han impuesto los extranjeros». [32].

Rubio, Licenciado en Medicina y Cirugía (1850), se establece con ejercicio libre en Sevilla, ciudad en la que inicia en 1854, paralelamente, su vocación política, como regidor del Ayuntamiento. Años después, acosado políticamente y decidido a estudiar la cirugía europea va primero a Montpellier, y después a París donde amplía conocimientos en el Hotel Dieu, La Pitié, Saint Louis y Necker, donde al parecer trató a los cirujanos Velpeau, Broca y Nelaton. Entre otras cosas conoce y se percata de la importancia de la naciente histología convirtiéndose a partir de entonces en un impulsor de la misma en nuestro país [14] [7]

A su regreso en 1865, a Sevilla, inicia el primer intento de enseñar nuevas formas de hacer cirugía, y joven aún, funda la Sociedad de Medicina Operatoria de carácter libre.

Corría el mes de Septiembre de 1868 cuando en España estalla la Revolución de Cádiz, trae las Cortes Constituyentes y se produce el derrocamiento de la monarquía de Isabel II, y el exilio de ésta a París (1867-1870).

Rubio, consigue la autorización para crear una Escuela de Medicina y Cirugía en Sevilla, que será base de la Facultad de Medicina de esa ciudad, donde establece, en su servicio de Policlínica, diversas especialidades, como fueron: Sifiliografía, Oftalmología, Dermatología, Laringología, Otología, Ginecología y Electroterapia. Este proyecto, al parecer no fue muy exitoso.

Llegado este momento, temprano en la vida de Rubio pues tenía 28 años, debo comentar el fallecimiento de su mujer, Paz Chacón, con quien tuvo una única hija, de nombre Sol, a la cual estuvo muy unido durante toda su vida.

Los años siguientes a la abolición monárquica fueron de gran actividad política para Rubio, quien perteneciente a la masonería, al igual que otros liberales, médicos, escritores y políticos españoles, consiguió acta de diputado a Cortes (1869-1871) y Senador representando a Sevilla (1872-1873). Y durante un tiempo, tuvo protagonismo público interviniendo en numerosos plenos, que están registrados en el diario de las Cortes. De su actividad allí decir que

votó en 1870 contra los Borbones y contra la entronización de Amadeo de Saboya (1871-1872).

En 1873 Rubio presentó en Sevilla un expediente para que se le autorizase la creación de: «Una Cátedra Libre de Enfermedades de las Vías Urinarias» [2][18][19].

Establecida la Primera República (1873-4), presidida por D. Emilio Castelar, también masón, Rubio fue nombrado ministro plenipotenciario en Londres, donde, al no ser reconocido como tal, por el Gobierno inglés, dedica su tiempo al perfeccionamiento de la cirugía, visitando los hospitales donde trabajaba Fergusson. Más tarde se desplaza a Estados Unidos y visita diversas ciudades, entre ellas Nueva York. De este viaje se trajo un microscopio que prestó a Don Santiago Ramón y Cajal, con quien sintonizaba ideológicamente, cuando este hizo sus oposiciones de Catedrático.

Restablecida la monarquía en la persona del joven Alfonso XII, por renuncia de su madre, en 1874, Rubio abandona definitivamente Sevilla y la política, y se traslada a Madrid, donde con particular tesón, y las relaciones políticas que cultivó le facilitaron encontrar las ayudas necesarias para la creación más tarde de su Instituto, en Madrid.

La buena fama profesional que Rubio supo granjearse en Madrid, le hizo ser incluido entre los médicos consultores de la Casa del Rey. ¡Él, que era tan republicano!

## FEDERICO RUBIO Y GALI. OBRA FUNDACIONAL

Rubio representa, en la quirúrgica española, de la segunda mitad del siglo XIX, un firme baluarte en que se sustenta la actualización y puesta al día de la cirugía, incorporando el progreso mundial que acontece en esa época.

Su evidente capacidad de magisterio, la iniciativa gestora y disposición como cirujano, quedan patentes al estudiar, de una parte, la escuela quirúrgica que supo formar, con importantes colegas que, provenientes de su servicio, serían, andado el tiempo, continuadores de la obra de este preclaro maestro.

El nombre de Rubio pasa a la historia de la Cirugía por la institucionalización de especialidades médicas y quirúrgicas, tanto en la enseñanza posgraduada, como en la forma de dar asistencia a los enfermos.

El ginecólogo Luis Soler (1930) resalta una frase de Rubio que encierra lo que fue, durante la trayectoria profesional y docente, su filosofía médica: «Hemos partido del principio de que la verdad ha de estar en la enfermedad que se realiza en el enfermo, mejor que en el conocimiento que la ciencia tenga declarado y, por tanto, no nos hemos propuesto poner en acuerdo al enfermo con la ciencia, sino a la ciencia con el enfermo».

Lo cual es una mentalidad científicamente positivista como corresponde a su época.

### FEDERICO RUBIO Y GALI. APORTACIÓN QUIRÚRGICA

Para Durán Sacristán (1978), que analizó de forma pormenorizada la aportación quirúrgica del Dr. Rubio esta fue significativa y pionera en ciertas intervenciones, entre las que destaca la práctica de la ovariectomía (1860), laringuectomía (1878), la histectomía (1861), la nefrectomía (1874), , resección de omóplato, hombro y brazo por T. Sarcomatoso (1890), etc, y el consejo de practicar la circuncisión. Todas ellas fundamentadas en el preciso conocimiento de las relaciones anatómicas y facilitadas por la incipiente anestesia clorofórmica, cada vez más perfeccionada, que ya usase como pionero Argumosa en Madrid [11].

### FEDERICO RUBIO Y GALI. ACADÉMICO, 1874, REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

El Dr. Rubio perteneció durante veintiocho años a la Real Academia Nacional de Medicina, siendo sus actividades: en primer lugar su propio ingreso el 31 de Mayo de 1874, cuando abandona la política activa y regresa de Londres. Disertó sobre «Cómo deben prevenirse las hemorragias en los actos quirúrgicos», siendo contestado por José Eugenio Olavide Landaz. Como referencias de contestaciones a los discursos de otros académicos, citar: al de ingreso de Manuel Prieto (1877); al de Benito Hernando Espinosa (1895); al de su discípulo Eulogio Cervera Rioz (1900) con el tema «Evolución de la Cirugía Pleuropulmonar en el s. XIX»; y como Lección Inaugural dicta el tema «La Patología Social» en 1890.

En 1900, dos años antes de su fallecimiento, fue distinguido como miembro honorario del Real Colegio de Cirujanos de Londres, al igual que fuera Salvador Cardenal.

El Instituto de España y la Real Academia Nacional de Medicina en 1978, le dedicaron a Rubio una sesión científica recordando la época en que vivió y la obra realizada. Fueron presentadas las ponencias por Pedro Laín Entralgo («Medicina y Sociedad en la Obra de Federico Rubio»), Gabriel Sánchez de la Cuesta («Creaciones de Federico Rubio en Andalucía») e Hipólito Durán Sacristán («Influencia Quirúrgica del Dr. Rubio»). Por su parte Antonio Orozco, un año antes en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, publicó «Homenaje a D. Federico Rubio» [24].

#### INSTITUTO DE TERAPEÚTICA OPERATORIA. HOSPITAL DE LA PRINCESA: PRIMERA ÉPOCA (1880-1896)

La obra hospitalaria de Rubio la he dividido en tres épocas para poder estudiar los 59 años de actividad del Instituto de Terapéutica Operatoria. La «Primera Época» (1880-1896) abarca diez y seis años.

Por Real decreto de 11 de mayo de 1880, cuando España está bajo la regencia de María Cristina, Rubio recibe autorización para establecer un Instituto o Servicio de Técnica Operatoria, que abre sus puertas en Octubre, en los bajos del Hospital de la Princesa, en unas instalaciones que Eugenio Gutiérrez (1903) describe así: «Diéronle cuatro salas en la planta baja del ala derecha de dicho hospital, dos de ellas con veinte camas cada una, otra para remudar y otra vacía para conferencias y consultorios, que se ampliaron más tarde dotándolas del mobiliario más indispensable y elegido por el Dr. Rubio como el más higiénico y limpio». Las salas colectivas eran una para varones y otra de mujeres [14].

El Hospital de la Princesa ya funcionaba desde hacía treinta y dos años, cuando fue mandado construir por Isabel II, como acción de gracias por el feliz nacimiento de su primera hija, tras el atentado del cura Martín Merino.

El Instituto prestaba servicios de beneficencia. El Director no tenía sueldo y la asistencia corría a cargo de médicos en formación posgraduada. Esta situación duraría durante los dieciséis años siguientes. Es la primera vez que en España se establece la distri-

bución por servicios, de esta manera, dando lugar al advenimiento de ciertas especialidades, antes del reconocimiento oficial.

Desde el inicio del Instituto de Terapéutica Operatoria, las instalaciones ya se quedaron pequeñas por la buena acogida que tuvo. El cuadro facultativo quedó establecido por los siguientes médicos:

**Director:** Federico Rubio; **Subdirector:** Eugenio Gutiérrez González; **Servicio de Ginecología y Obstetricia.** Eugenio Gutiérrez González; **Servicio de Cardiología, Medicina General:** Antonio Mut; **Servicio de Otorrinolaringología:** Rafael Ariza y Espejo; **Servicio de Oftalmología:** Santiago Albitos y Eulogio Cervera Ruiz; **Vías Urinarias:** Luis González Bravo (asistente de Enrique Suender Rodríguez, primer servicio de Urología en el Hospital de la Princesa en 1885) y más tarde Fernando Mirabet Blanco y Luis Negrete de los Reyes. **Cirugía** con diversos profesores.

Esta distribución por servicios es la primera vez que en España se establece, de esta manera, dando lugar al advenimiento de ciertas especialidades, antes del reconocimiento oficial.

En la *Reseña del 4º ejercicio de 1884* se encuentran ya aumentados los servicios y profesionales:

**Electroterapia:** Serafín Guisen; **Otorrinolaringología:** Rafael Ariza y Espejo (que deja el servicio activo en 1884). Manuel Gracian y Ramón Moraiz; **Afectos Nerviosos:** Serafín Buisen, Vicente Santolino; **Ginecología:** Eugenio Gutiérrez González y Eugenio Grau; **Osteo-artropatía:** Antonio Martínez Ángel; **Cirugía:** Manuel Castillo, Julián Zabala; **Urología:** F. Mirabet, Luis Negrete; **Ojos:** Santiago Albitos, Eulogio Cervera; **Cloroformización:** José Burgos; **Análisis de Orina:** Eduardo Gurrucharri; **Análisis histológicos:** E. Gutiérrez; **Autopsias y Anatomía:** Ambrosio Rodríguez; **Cirujanos:** Ambrosio Rodríguez, Manuel del Castillo, Manuel Gracian, Julián Zabala, Eduardo Gurrucharri, Eugenio Gutiérrez, Rafael Ariza, Ricardo Egea, Federico Rubio.

## RELACIONES DEL DR. RUBIO Y SU DISCÍPULO EL DR. E. GUTIÉRREZ GONZÁLEZ

Presentados, por Francisco Giner de los Ríos, los doctores Rubio y E. Gutiérrez González (1851-1814), fue de gran interés el conocimiento mutuo, ya que ambos se beneficiaron, potenciando su labor. Rubio encontró en Gutiérrez un fiel amigo, discípulo y con-

tinuador de la obra, y Gutiérrez al maestro que le orientó profesionalmente y a quien sucedería. La relación de ambos se extiende a lo largo de veintidós años.

## INSTITUTO DE TERAPÉUTICA OPERATORIA EN MONCLOA SEGUNDA ÉPOCA (1896-1902)

El Instituto de Terapéutica Operatoria de Moncloa, más tarde Instituto Rubio, continuador del de La Princesa, se comienza a gestar el 16 de Junio de 1894, cuando con motivo de una comida de fin de curso, a iniciativa de García Andradas y tras un encendido discurso de Pulido Fernández, se efectúa una suscripción entre los médicos, personas distinguidas de Madrid, y el propio Rubio de tal manera, que se pretende recoger un capital de diez mil pesetas, para que cada cama de enfermo pueda sostenerse con sus rentas en títulos del Banco de España.

Fueron asistentes, a aquel acto y comida, los señores: Antonio Martínez Ángel, Eugenio Gutiérrez González, Eulogio Cervera, Cristóbal Jiménez Encina, José Arnau, Saturnino García Hurtado, Adolfo López Durán, Luis Soler, José Horcasitas, Antonio García Tapia, Luis González Bravo, Fermín Martínez Suárez, Eduardo Moreno Zancudo, Rodolfo del Castillo, Enrique Vilches, Antonio Muy, Sixto Martín, Jesús Sarabia y Celestino Moliner, de la generosidad de los presentes no cabe duda pues en ese acto se recaudaron 80.000 pesetas. De entre ellos se constituye una Comisión Ejecutiva.

## COMIENZO DE LAS OBRAS

El 4 de Junio de 1896, la reina regente María Cristina, viuda de Alfonso XII, pone la primera piedra, en Moncloa. Cuando se inaugura el Instituto, recibe este nombre por estar asentado en ese lugar. En esta fecha Rubio tenía ya sesenta y nueve años. En este acto estuvo acompañado por D. Manuel María Álvarez. La obra fue diseñada por el arquitecto Manuel Martínez Ángel, hermano del traumatólogo del Instituto, y se realizó en un año la parte inicial, puesto que contaba con distintos pabellones e instalaciones. Se invirtieron en la construcción 430.000 pesetas de las cuales el Dr. Rubio puso la tercera parte.

Rubio constituyó como donativo personal en papel del Estado, la fundación Mari Díaz, para la administración futura de este centro, y dispuso que cada año por esas fechas se diese una gratificación a los obreros que habían realizado los edificios. Rubio disfrutó viendo las nuevas instalaciones solamente los seis años siguientes pues falleció en 1902.

El lema del Instituto fue: «Todo para el enfermo, y cuanto más necesitado más atendido», o bien, como muestra de la filosofía de Rubio, y que el transmitía a su personal médico y de enfermería: «hacer de un hospital una familia de enfermos cuidados y atendidos por una familia de sanos de corazón, a cuya cabeza están las señoras curadoras (benefactoras) y seguidamente las señoras enfermeras, los médicos y dependientes, cada cual en su lugar». Los pacientes a su ingreso debían lavarse, dejar sus ropas y usar los pijamas que facilitaba el Instituto. El nivel socioeconómico de los mismos, a tenor de las fotografías, era muy bajo.

Moncloa en aquel momento era un lugar frondoso, ligeramente elevado, con buenas vistas y aire sano, alejado del núcleo urbano de Madrid. La finca, de 16.912 m<sup>2</sup>, fue cedida por el Estado. Se construyeron varios edificios por pabellones. El Central tenía tres alturas con sótano, donde estaba la recepción de enfermos, la administración y una pequeña dependencia privada para uso del Dr. Rubio, y otras instalaciones y servicios.

Otros dos edificios, independientes, destinados a salas de enfermos, fueron ubicados detrás del central, uno para varones y otro para mujeres. Existía otro pabellón para enfermos infecciosos con cinco camas. En el quirófano se instaló una moderna mesa regalo de los doctores Fargas y Salvador Cardenal, de Barcelona [20].

Posteriormente se construyó una pequeña capilla, la cual fue costeada por el Sr. Lucas de Urquijo. Y en ella se velaban los cadáveres y donde quiso el Dr. Rubio que fuesen enterrados sus restos.

En 1896, en la Moncloa, viviendo aún D. Federico, el cuadro médico por especialidades fue:

**Director** Eugenio Gutiérrez González; **Jefe Clínico:** Eulogio Cervera Ruiz; **Dispensario general:** José Arnal; **Oftalmología:** R. del Castillo Quartiellers y José Nadal May; **Garganta, nariz y oídos:** José Horcasitas Torreglia y Antonio García Tapia; **Huesos y articulaciones:** Antonio Martínez Ángel, Saturnino G. Hurtado y Adolfo López Durán; **Ginecología:** Eugenio Gutiérrez y Luis Soler;

**Vías Urinarias:** Luis González Bravo; **Estómago:** Eduardo More-

no Zancudo; **Ano y Recto:** Fermín Martínez Suárez; **Enfermedades del Pecho:** José Verdes Montenegro; **Medicina General:** Antonio Mut; **Enfermedades nerviosas y electroterapia:** Vilches; **Enfermedades de la piel:** Sixto Martín; **Roentgenterapia, radiumterapia y fisioterapia:** Teodoro Gaztelu; **Enfermedades de los niños:** Jesús Sarabia y Celestino Moliner; **Odontología:** Bernardino Landete Aragón; **Profesores de guardia:** Celedonio Cubo, Guillermo Gaona y Trinidad Espinosa (supernumerario). **Jefe de Laboratorio:** Adolfo López Durán, quien simultaneó las funciones de destacado cirujano y traumatólogo con la supervisión del Laboratorio.

INSTITUTO DE TERAPÉUTICA OPERATORIA, SEGUNDA ÉPOCA:  
MONCLOA

ESCUELA DE ENFERMERAS SANTA ISABEL DE HUNGRÍA (1896)

Como antecedentes recordar que, en España, la Ley Moyano (Ley de Instrucción Pública) de 1857 ya regula los planes de estudios de practicantes y matronas. Y en 1875 se establece la legislación sobre los dentistas. Pero la enfermera como tal no existió en nuestro país sino después de que Rubio conociese en su estancia en Londres la escuela de Florence Nightingale, que funcionaba desde 1860.

Así pues, esta carencia, junto a la necesidad de personal asistencial y de enfermería en la Moncloa, hizo fundar a Rubio una Escuela de Enfermeras civiles, primera al efecto en nuestro país, la cual recibió el nombre de Santa Isabel de Hungría. Desconozco porqué eligió este nombre, si bien se puede recordar que Isabel, nacida en el siglo XII, hija de Andrés, Rey de Hungría, fue canonizada por Gregorio XI cuatro años después de su muerte, al haber dedicado la parte final de su vida, una vez viuda, a obras de caridad, vistiendo el hábito de terciaria franciscana.

Las jóvenes enfermeras pasaban tres años de formación sin cobrar, para una vez tituladas, ejercer privadamente la carrera. En el delantal blanco destacaba una enorme cruz de Malta, que prácticamente ocupaba todo el pecho. Cubrían su cabeza con un bonete, llevaban el pelo corto y usaban zuecos de madera. Una veintena de enfermeras eran externas y diez estaban en régimen de internado. Por las fotografías de la época se puede apreciar que en el inicial uniforme de color azul rayado, se cubría con un delantal blanco, mientras

que años después, terciado el siglo XX, el uniforme es completamente blanco con cofia, medias, zapatos y otras prendas del mismo color, si bien sigue destacando la Cruz de Malta sobre el pecho.

FEDERICO RUBIO Y GALI, AUTOR Y EDITOR  
REVISTA IBEROAMERICANA DE CIENCIAS MÉDICAS  
(1899-1936)

La fundación de una revista de índole internacional dedicada al mundo de habla española, titulada «La Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas» (1899-1936) es también un claro exponente de esa capacidad y tesón, que sólo algunos hombres tienen, para divulgar, culturizar y acercar profesionales y países, haciendo patria.

Artículos del Doctor Rubio se encuentran en esta revista, y tres de sus libros más conocidos son publicaciones póstumas, como «La mujer gaditana» en 1902, «Mis maestros y educación» de 1912 y «Paz» comedia dramática.

MUERTE Y RECONOCIMIENTO DE LA OBRA DEL DR. RUBIO

Fallece Rubio el año 1902 por angina de pecho con 75 años de edad, con un imponente aspecto que en un soneto dice recordar al Padre Eterno, y no sin razón. En sus últimos años fue reconocido y admirado como maestro por todos los que le conocieron.

Rubio fue enterrado en la Capilla del Instituto, donde se colocó un epitafio redactado por D. Marcelino Menéndez Pelayo, a la sazón, Director de la Biblioteca Nacional, que empezaba: «Hic quiescit in spez resurreccionin...». De los actos correspondientes al óbito se encargó otro discípulo fiel seguidor de su filosofía y jefe del servicio de huesos, Don Antonio Martínez Ángel, nombrado entonces director del centro, quien desempeñó el cargo hasta 1914.

En 1906, tres años después del fallecimiento de Rubio, se le erigió un monumento en Madrid, situado en el parque del Oeste, obra de Miguel Blain; representa la imagen majestuosa de Federico Rubio, sentado, como figura principal, en mármol, y una madre presentándole un niño, fundido en bronce. [21b].

Federico Rubio, el hombre caritativo y sabio, el cirujano eminente, el político liberal y republicano, el maestro generoso, desapare-

ció físicamente, pero su obra, su filosofía y su espíritu los supieron continuar otros discípulos más jóvenes. ¿Cómo definir a un hombre que en los últimos años de su vida, puso un cartel, a los pies de su cama, que decía «Todo por Dios. Tú para todos, y así no tendrás ingratos, porque no buscarás agradecidos, y estos te saldrán al camino»? El Dr. Gutiérrez en el discurso fúnebre de la Real Academia no duda en calificarle de ferviente católico y devoto de la Virgen de Triana.

## INSTITUTO DE TERAPEÚTICA OPERATORIA MONCLOA O INSTITUTO RUBIO; TERCERA ÉPOCA: 1902-1939

Denominamos tercera época al tiempo transcurrido desde el fallecimiento de su fundador Rubio, en 1902, hasta el cierre del Instituto, en 1939. Lo que supuso un tiempo de treinta y siete años.

En 1914, año significativo por la primera guerra mundial y fin de la época histórica del positivismo, se nombra nuevo director, cargo que recae en uno de sus más veteranos profesores, como es González Bravo; especialista en vías urinarias y discípulo del Dr. Enrique Suender Rodríguez (1827-1897), personalidad que estaba vinculada también al centro y que nació el mismo año que Rubio.

También fueron responsables de la dirección médica, por cortos espacios de tiempo, los cirujanos Cervera, Castillo, y Ramón Luis y Yagüe, y el Dr. Luis Soler Pulido, que fue condecorado. Se erigió un monumento a D. Eugenio Gutiérrez en los jardines de Moncloa, que fue destruido durante la guerra.

## EL INSTITUTO RUBIO COMO ESCUELA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS Y DE ENFERMERÍA EN EL PRIMER TERCIO DEL S. XX

Ese año de 1927 se celebró el centenario del nacimiento de Rubio, y a la pluma de Francisco Botín Sánchez, (n. 1875 Santander) se debe la descripción de la organización administrativa del centro. Manifiesta que las bases fundacionales son «cumplir fines humanitarios y fines docentes. Consisten los fines humanitarios en la asistencia gratuita a los enfermos. Los docentes son la enseñanza a médicos y enfermeras». Se trata, por tanto, de una escuela de

especialidades como hemos ido viendo en el transcurrir de los años desde que se fundó. Los alumnos médicos deberán pagar por matrícula 250 pesetas, siendo la formación de dos años antes de recibir el título. Las enfermeras, son «internas o externas». Las primeras, en número de 16, viven en el hospital; y las externas, que son 24, en sus domicilios, si bien hacen guardias. Todas van rotando por los diferentes servicios cada tres meses, para recibir una formación integral, sanitaria y de organización hospitalaria.

### SIGNIFICADO DEL INSTITUTO RUBIO AL FINALIZAR EL PRIMER TERCIO DEL S. XX

La aportación al desarrollo de las especialidades médicas, formación de posgraduados y asistencia hospitalaria del Instituto Rubio es altamente significativa. Ciertas especialidades médicas y quirúrgicas deben buscar sus orígenes en este centro. Véase la **Ginecología** (Gutiérrez González, Francisco Botín, Gutiérrez Balbás, Rodolfo Castillo, López Dóriga, Grau); igualmente la **Urología** (Suender, González Bravo, A. Cebrián, Mirabet, González Tánago, Negrete); la **Oftalmología** (Galo Leoz, Albitos); **Huesos y Ortopedia** (López Durán, Martínez Angel, Slocker de la Rosa); la **Otorrino** (Ariza y Espejo, García Tapia, Horcasitas, Gracián, Moraiz); **Odontología** (Bernardino Landete); **Tórax** (Cervera); **Cirugía General** (Rubio, Castillo, Gracián, Zabala, Gurrucharri). Y de entre los primeros **Anestesistas**, cuando se llamaba cloroformizador (cit. Burgos).

Diferentes profesores del Instituto a los largo de los años pertenecieron a la R.A.N.M., unos como miembros de número y otros correspondientes: Rubio, Gutiérrez González, López Durán, Botín Sánchez, Eulogio Cervera y Slocker de la Rosa.

De especial interés reseñar que entre los médicos del Instituto Rubio ocuparon cargos docentes en la Universidad los siguientes: García Tapia, y Ariza Espejo, primeros catedráticos de Otorrinolaringología; Galo Leóz y Santiago Albitos, catedráticos de ojos; Bernardino Landete, primer catedrático de Odontología.

Cuando en 1931 se vota la 2ª República y Alfonso XIII sale al exilio, el Instituto pierde parte de ese aliento que recibía de las buenas relaciones que tenía con la familia real, a la que en diversas ocasiones prestó servicio.

En 1936 es nombrado director D. Eugenio Gutiérrez Balbás (1879-1957) y que desde 1914 había sucedido como Jefe del Servicio de Ginecología a su padre por fallecimiento.

## EPÍLOGO

El conflicto bélico español de 1936-1939 es responsable final de la destrucción física y moral, tanto del edificio de Moncloa como de la dispersión del equipo profesional, de manera irrecuperable.

El Instituto Rubio, al igual que su cercano Hospital Clínico, que estaba a punto de inaugurarse en 1930, y la Ciudad Universitaria, Residencia de Estudiantes, Fundación del Amo, Instituto Antirrábico, Escuela de Veterinaria, Instituto Nacional de Sanidad, Santa Cristina, e Instituto del Cancer, quedaron irreconocibles.

El mismo monumento de Rubio presenta numerosos impactos de arma pesada y las figuras en bronce perforaciones de tiros.

Finalizada la contienda, hacia 1940, hubo de firmarse la renuncia a la propiedad de los terrenos a favor del Departamento de Regiones Devastadas. Por parte del Consejo del Instituto Rubio firmaron su director Eugenio Gutiérrez Balbás, 2º Conde de San Diego, y el nieto de Rubio, Sr.Reixa.

A partir de ese momento concluye, definitivamente, la gran aventura científica y hospitalaria que iniciase este magnífico arquetipo de cirujano gaditano D. Federico Rubio y Galí, y que supo ilusionar a una pléyade importante de médicos y cirujanos españoles. Su obra forma parte de esa base sólida que sostiene la imparable evolución y ascenso de la ciencia médica española hasta nuestros días y que abre las puertas al futuro.

En Moncloa, quince años más tarde, en 1955, se inauguró la Clínica de la Concepción, Instituto de Investigaciones Médicas obra de Carlos Jiménez Díaz. [16]. Como el Ave Fénix renació un nuevo instituto gloria de la medicina española y cuna de nuevas especialidades médicas.

Hoy, este trabajo pretende, en lo posible, recoger nombres, fechas y acontecimientos. Rehacer lo que fue y significó para la ciencia esta obra que se extiende en cincuenta y nueve años de la historia médico quirúrgica española. Hacer posible que perdure en la palabra y en el papel escrito.

**Al igual que los «castellers», la ciencia precisa de la suma**

**de infinitas inteligencias y voluntades. Ésta es la lección humana de Federico Rubio y Gali.**

*Bibliografía:* Por su extensión se envía a petición al autor.

F. Vázquez de Quevedo. P/ Pereda n° 20, Santander 39004 Cantabria.

## INTERVENCIONES

### Prof. Gracia Guillén

Yo quiero sumarme a la magnífica exposición que ha hecho el Prof. Vázquez de Quevedo de homenaje al Prof. Rubio y Gali, que efectivamente representa mucho en la medicina española. Yo alguna vez he dicho que en el campo de la cirugía representa lo que representó Virchhoff en la cirugía europea o en la cirugía alemana o austríaca, y por eso es uno de los hombres que introduce las grandes novedades que transforman la cirugía general, la anestesia, la antisepsia y la hemostasia y crea especialidades quirúrgicas. Es, además, un hombre que introduce en España otra gran novedad, ésta de origen británico, que es la enfermería técnica.

Imita algunas de las cualidades que hicieron célebre a Virchhoff en el mundo alemán; por ejemplo, esta idea de concebir la sociedad y la sociología del trabajo social del médico y, por tanto, la necesidad de la actividad política y el trabajo social y educativo. En eso hay que decir que Federico Rubio fue un maestro excepcional en la medicina española del momento. En la *Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas* se ve muy claramente que no sólo están interesados por la cirugía o por elevar el nivel de la medicina y de las especialidades médicas y quirúrgicas en España, sino que en esa revista se publican algunos de los mejores trabajos de Historia de la Medicina que se escriben en España en estos momentos; por ejemplo, los mejores trabajos sobre medicina hipocrática que se escriben en las primeras décadas del siglo XX están publicados en esta revista. Y esto también demuestra una cosa, y es que los grandes personajes médicos son también o intentan ser grandes humanistas y para hacer buena medicina quizás las humanidades son un elemento fundamental, y el Instituto Rubio indudablemente intentó aunar estas dos dimensiones: la dimensión científico-técnica en su máximo nivel de calidad y la dimensión humanística.

**Prof. Pérezagua Clamagirand**

Felicitar al Prof. Vázquez de Quevedo y hacerle un comentario. Se ha despedido diciendo que después de la Guerra Civil quedó demolida toda la zona, incluida la célebre sala de fiestas parisina de tanta importancia social de la época, que estaba donde está ahora el faro de la Moncloa. Ha mencionado que desapareció el Instituto Rubio y Gali y Santa Cristina. Pero queda una virgen que los estudiantes de la época le llamábamos La Chata, porque estaba su nariz totalmente destrozada, sospecho que por un impacto de bala.

**Prof. Escudero Fernández**

Muchas gracias al Prof. Vázquez por esta magnífica conferencia. Yo quería ahondar en el Conde de San Diego, D. Eugenio Gutiérrez y González. Yo hablé de la operación de Berjain hace cinco años y justo iba a hacerse el centenario de la operación de Berjain, que, como dice el Prof. Durán, es el buque insignia de la cirugía ginecológica, se hizo en el Instituto Rubio y Gali por D. Eugenio Gutiérrez, Conde de San Diego, que fue uno de nuestros Académicos.

**Prof. González de Posada**

Mis palabras son para felicitar al Prof. Vázquez de Quevedo por esta maravillosa conferencia que nos ha presentado. A mí me ha sorprendido mucho un detalle que dice mucho acerca del Dr. Rubio Gali. En el año 1895 es cuando se descubren los rayos X, en el 1896 se descubre la radioactividad y en el año 1897 se descubre el electro-protón. Es verdaderamente sorprendente cuando todavía en el mundo de la física, la química nadie sabe nada de los rayos X. Hay un servicio, una especialidad de radioterapia. Esto es impresionante porque yo la primera noticia escrita sobre los rayos X en España que poseo es del Prof. Blas Cabrera, entonces estudiante de tercero de física en un periódico de La Laguna cuando está allí de vacaciones y que ya existiera en menos de un año un servicio es importante para hablar del Dr. Rubio y Gali.

## **Prof. Sánchez Granjel**

Como historiador, a mí siempre me ha preocupado el porqué de la obra de don Federico Rubio y Gali; evidentemente, al margen de sus cualidades personales, de su capacidad de trabajo; yo creo que es muy importante su presencia en Francia y después en el mundo anglosajón. Yo diría que es un ejemplo del influjo de los exilios en la evolución de la medicina española. Dentro del siglo XIX tenemos a D. Pedro Mata que va a introducir la medicina legal o retrocediendo un poco más en el tiempo, la obra de Seoane que, estando exiliado en Londres, va a remitir por valija diplomática las primeras nociones científicas o prácticas acerca de la prevención del cólera. Éste sería un primer aspecto; yo diría que la importancia positiva o negativa de los exilios credenciales o religiosos van a ser exilios científicos en el siglo XIX.

La segunda reflexión es la dimensión social. Mientras hasta el siglo XVIII el cirujano es socialmente una figura inferior a la del médico. El Prof. Rubio Gali y sus coetáneos van a convertir el siglo XIX en el siglo de los cirujanos también en España, como lo es en Europa Occidental. Entonces se eleva la distinción social del cirujano sobre el médico que tiene una capacidad técnica, pero no tiene una capacidad operatoria, no resuelve los problemas que diagnostica; en cambio, el cirujano los resuelve. Para confirmarlo yo acudiría a la novelística de Galdós, quien lea las novelas de Galdós tiene una imagen realmente excepcional del siglo XIX. Galdós representa en sus obras dos héroes sociales que son el médico-cirujano y el ingeniero que domina las fuerzas de la naturaleza y el cirujano que domina el microcosmos humano.

Quiero destacar la importancia de los exilios en el siglo XIX para la evolución de la medicina española por otra parte la dimensión social que cobra el cirujano sobre el médico en contraste con la situación del cirujano pocas décadas antes. La sociedad creía héroes sociales a un ingeniero o a un cirujano.

## **Prof. Tamames Escobar**

Yo te quiero felicitar y darte las gracias por las conferencias que nos traes de vez en cuando y nos permites conocer nuestra historia reciente que no todo el mundo conoce y se olvida con facilidad. No

sabemos de nuestros antepasados inmediatos muchas cosas que deberíamos saber. Entre las cosas que has dicho está el reconocer la arteria lingual simplemente por el tacto. Cuando hice las oposiciones a la Cátedra de Cirugía en el ejercicio práctico había que hacer la ligadura de la arteria lingual, y utilizando todos los sentidos solamente ligamos la arteria lingual dos opositores de siete que éramos.

A veces tenemos a nuestro alcance la historia reciente y no la sabemos valorar. Yo me arrepiento de no haber sabido mantener muchas cosas de la biblioteca de mi padre y entre ellos muchos números de la *Revista Iberoamericana de Ciencias Médicas*.

### **Prof. Díaz-Rubio**

Me sumo a los elogios sobre la conferencia del Dr. Vázquez de Quevedo porque creo que ha sido una gran conferencia que nos rememora un pasado muy reciente de nuestra historia de la medicina que de alguna forma no conocemos.

Me ha surgido una pregunta, la Escuela Madrileña de Cirugía en la segunda parte del siglo XIX fue muy importante, igual que lo fue la catalana, concretamente la barcelonesa. Llama mucho la atención cómo tuvieron que ser los catalanes, concretamente D. Salvador Cardenal, el que introdujera realmente en España la difusión del método aséptico y antiséptico. A mí me sorprende cómo Federico Rubio no fue capaz de liderar o tener el protagonismo en ese momento, aunque él se sumó inmediatamente.

La segunda cuestión creo que es un interrogante que forma parte de nuestra historia es cómo las grandes instituciones que se han ido creando en base a la existencia de personajes de una gran brillantez y de un gran motor intelectual y físico; sin embargo, luego no han tenido continuidad, y esto es inquietante para un país que quiere ser competitivo a nivel mundial. Son instituciones que tienen una vigencia mientras vive realmente el que lo creó, que mantiene luego una inercia durante una, dos o tres décadas como mucho y luego posteriormente desaparece cuando desaparece la primera generación de discípulos. Creo que esto es dramático para la ciencia y esto no ha sido realmente bien estudiado.

Me gustaría saber por qué cree el Dr. Vázquez de Quevedo que ocurre tan asiduamente esto en nuestro país. No hay continuidad para las grandes obras más allá de una primera generación.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Felicito al Prof. Vázquez de Quevedo y decirle exactamente cuál era la ubicación del Instituto Rubio y Gali: donde actualmente se encuentra el Faro de la Moncloa. Nos ha traído la historia de la España vivida y que nos evoca muchos recuerdos.

XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 24 DE MAYO DE 2005

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

**INTERÉS TERAPÉUTICO DE LAS CURAS  
BALNEARIAS**  
***THERAPEUTICAL INTEREST OF THE SPA  
TREATMENTS***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

**¿CREA EL CEREBRO LA REALIDAD?**  
***DOES THE BRAIN CREATES REALITY?***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número



# **INTERÉS TERAPÉUTICO DE LAS CURAS BALNEARIAS**

## ***THERAPEUTICAL INTEREST OF THE SPA TREATMENTS***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

### **Resumen**

Las curas balnearias son consideradas como un medio favorable para mejorar el estado de salud de las personas, siendo elevado su valor como agente terapéutico en diversos procesos patológicos crónicos.

Es importante considerar en estas curas la influencia de diversos factores y circunstancias que, de forma primaria, secundaria o terciaria, pueden intervenir en la acción terapéutica de estas curas en diversos procesos patológicos.

Las curas balnearias pueden ser muy beneficiosas en el tratamiento de diversos trastornos propios de la pluripatología del anciano, bien sean de origen psíquico o sensorial, de carácter reumático con manifestaciones inflamatorias o degenerativas, trastornos respiratorios, digestivos, urinarios, etc. El tratamiento debe dirigirse a las manifestaciones predominantes y ajustarse a la capacidad de respuesta del sujeto en cura.

### **Abstract**

Spa-therapy is considered as a way of improving health and have been considered of great value as a therapeutic agent in various pathologic chronic processes.

Additionally it is important to consider the influence of various circumstances as a primary, secondary and tertiary factors, operating in the Spa treatment in various pathologic processes.

The Spa cures can be very beneficial in the «pluripathology» and certain fonctionnel senile troubles, but the therapeutic plan should be agreed with

the patient's personality, diagnostic work-up, therapeutic alternatives and patient - doctor relationship. Doctors should dedicate enough time to the patient, make a rigorous examination and establish an appropriate treatment.

Las curas balnearias, en sus diversas modalidades y diversas aplicaciones, integran unas prácticas de origen remoto, si bien su pasado milenario no autorice a considerar que este proceder terapéutico sea anacrónico. Actualmente, son numerosísimas las personas que se someten a estas curas y encuentran alivio a sus padecimientos, siendo los beneficiosos resultados obtenidos la mejor prueba de la eficacia de esta terapéutica, aunque también sea forzoso el admitir que la concurrencia a los establecimientos balnearios es bastante limitada, en España y en la mayoría de los países.

Esta situación es penosa si se considera la riqueza hidrológica de nuestro país y el hecho de que las curas balnearias constituyen un proceder terapéutico con múltiples posibles indicaciones, si bien la más importante, desde un punto de vista práctico, sea su capacidad de promover y potenciar la salud de personas que aquejan algún determinado trastorno o minusvalía o, con menos frecuencia, personas aparentemente normales, toda vez que estas curas balnearias son rara vez utilizadas en sujetos sanos o sin padecimientos ostensibles.

Hace pocos años, destacaba Helmut Pratzel, profesor de la Universidad de Munich, que las curas balnearias pueden ser consideradas un excelente medio de puesta en forma mental, física y fisiológica de los sujetos que se someten a las mismas, siendo un hecho que «forma física» y «bienestar» son dos «slogans» americanos para sus balnearios, a los que también asisten personas «sanas» a fin de mantener o mejorar su estado de salud y aumentar su estado de «bienestar» y «buena forma», circunstancias ambas que, adecuadamente difundidas, promueven una mejor «salud pública».

La Comunidad estatal norteamericana está motivada para promover estas opciones, toda vez que considera que la prevención es más económica que la rehabilitación y, en general, los balnearios y centros de salud norteamericanos cubren tareas médicas de prevención y de rehabilitación y hasta disponen de estructuras de educación sanitarias, utilizables por los que son pacientes en cura y también por los turistas.

En los programas de curas balnearias, en Norteamérica, intervienen fundamentalmente los médicos, pero también los fisioterapeu-

tas, psicólogos y personal preparado para dar la mayor efectividad posible a la cura de protección y elevación de la salud, estado mental y físico de los curistas.

Con tales fines, en los balnearios y centros de salud norteamericanos se organizan actividades diversas para mejorar y potenciar el sistema locomotor, la nutrición, la memoria, el estado emocional, el equilibrio espiritual y la capacidad de relación humana, de los sujetos en cura. En relación con tales acciones y actividades, el Prof. Pratzel concluye que quien ha experimentado alguna vez la favorable acción de estas peculiares forma de cura en estos centros, está dispuesto a repetir el tratamiento siempre que le sea posible, lo que asegura el futuro potencial de los mismos desde el punto de vista económico, pero también la futura clientela del Centro, en el orden físico y mental.

Destacadas estas posibles peculiaridades de las curas balnearias norteamericanas, se puede hacer referencia a sus posibles múltiples aplicaciones, siendo quizá más importante desde el punto de vista práctico; su poder potenciador del estado de salud de las personas aparentemente normales o, lo que es más frecuente, de las que aquejan algún trastorno o minusvalía. En este mismo o parecido sentido, Arévalo y Abecia han destacado que en la función de salud pública podrían ser integradas las curas balnearias, toda vez que pueden cumplir acciones importantes en el tratamiento de determinados padecimientos y ser agente rehabilitador y de prevención de trastornos residuales de procesos patológicos, comportándose como mejoradoras del estado de salud de los usuarios.

Precisamente y en relación con la posible utilización de las curas balnearias en sujetos en estado de salud, es conveniente insistir en la favorable influencia de los que se consideran «hábitos saludables», así como en la conveniencia de evitar comportamientos insanos y ambientes desfavorables, combatir las predisposiciones mórbidas y tratar de elevar la capacidad defensiva de los organismos. Todas estas circunstancias y condicionantes son asequibles, pero no siempre fáciles para las personas en su vida normal, resultando mucho más practicables en el ambiente balneario, en el que una conveniente asistencia sanitaria facilita y favorece los hábitos que coadyuvan al estado de salud.

Esta favorable situación es la propia de los Establecimientos balnearios bien controlados y dirigidos por personal especializado, que incita a las prácticas más convenientes para prevenir y facilitar el

estado sanitario más favorable. Es también destacable que, a los pacientes, se les informa adecuadamente de su situación sanitaria así como de cuanto les puede ser favorable para su estado de salud y alcanzar el mejor resultado de la cura balnearia.

Hemos hecho referencia, casi exclusivamente, a las curas balnearias en Norteamérica, pero este proceder es altamente considerado en numerosos países y, naturalmente, en España. Las curas balnearias han sido objeto de múltiples estudios y muy diversas consideraciones, en los distintos países, del que puede ser su valor práctico en el tratamiento de los trastornos y padecimientos que pueden aquejar al organismo humano, con independencia de sexo y edad, siendo generalmente admitido que, debidamente prescritas y administradas, constituyen un valioso proceder terapéutico.

En las curas balnearias el agente fundamental es el agua mineromedicinal y productos con ella relacionados, propios del establecimiento balneario; pero también pueden ser actuantes otros posibles agentes, coadyuvantes al logro de resultados beneficiosos para el sujeto en cura.

En general, las aguas mineromedicinales y las consideradas técnicas crenoterápicas pueden ejercer acciones favorables sobre los pacientes, dada su peculiar mineralización, temperatura, técnica de empleo, características del Centro y otros diversos factores integrantes del medio y actuantes sobre el sujeto sometido a la cura balnearia.

La multiplicidad de posibles factores actuantes hace conveniente el estudio de los mismos o, por lo menos, de los que puedan ser principales y capaces de influenciar el estado sanitario del paciente en cura, en el sentido más favorable.

Realmente, son muchos los medios y procedimientos utilizables en las curas balnearias, y, como sus acciones pueden ser diversas, es conveniente su más amplio conocimiento para que los pacientes obtengan los mayores beneficios en su estado de salud.

La pluralidad de medios, posibles actuantes sobre el sujeto en cura balnearia, es bien conocida. La mayoría de tales factores son productos naturales y, de forma destacada, las aguas minero-medicinales y productos con ellas relacionados; pero también son destacables otros factores en cuya acción favorable y conocimiento de los mismos ha jugado papel importante: la observación, el tanteo y hasta la casualidad que, en no pocas ocasiones, ha intervenido valiosamente en el descubrimiento de acciones eficaces.

Con todo, es un hecho indiscutible que la eficacia de las curas balnearias se basa, esencialmente, en el adecuado empleo de las aguas mineromedicinales y la ordenación de las diversas actividades de los sujetos en cura, en el medio balneario. Tales puntos básicos son consecuencia de la complejidad de estas curas, toda vez que en ellas, además de los efectos propios de las aguas y productos directamente relacionados con las mismas, es siempre conveniente considerar la ordenación de las diversas actividades de los sujetos en cura así como los posibles efectos de otros factores, en particular de los climáticos y ambientales.

Todos estos diversos factores pueden ser actuantes sobre los sujetos en cura balnearia, pero no se debe olvidar el interés de la investigación de los efectos de las aguas mineromedicinales sobre estructuras y funciones orgánicas, mediante técnicas farmacológicas de las que pueden disponer los mismos establecimientos balnearios o centros de investigación asociados, bien sean universitarios o de empresas comerciales especializadas.

El dar a la terapéutica termal fundamentos científicos es importante para alcanzar conocimientos precisos sobre sus posibles efectos sobre los pacientes en cura, si bien no sea tarea fácil y, además, siempre costosa, toda vez que para alcanzar resultados eficientes se precisan medios y personal adecuado para realizar tales estudios y así poder tener real conocimiento de las acciones de la cura y restar significación a lo que puedan ser acciones sugestivas, que pueden ser determinantes de retracción en curistas y en médicos prescriptores. En este sentido alcanzan particular relevancia los centros oficiales de investigación nacionales y extranjeros que, con mayor riqueza de medios, pueden evaluar con precisión los efectos de las curas balnearias. A este respecto podemos citar, en España, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Centros de Investigación de Farmacología y Terapéutica universitarios y, en el extranjero, EUR-ASSESS, INAHTA, ISTAHC, etc., siendo importante destacar el que, en los países en que se ha implantado el *termalismo social*, se dispone de centros para determinar y controlar la real eficacia terapéutica de las curas balnearias.

Con relación a los efectos de la administración de las aguas minero-medicinales a los pacientes, se admite que su acción suele ser de tipo monocompartimental y, con menos frecuencia, policompartimental y así: el azufre muestra selectividad por las articulaciones, el yodo por el tiroides, el arsénico por la piel, etc., así como

que, dado que la administración de agua por vía oral estimula la eliminación urinaria, es destacable la subsiguiente acción diurética. Todos estos efectos son propio de la administración de las aguas por vía oral, pero en las aplicaciones tópicas son relevantes los efectos sobre la temperatura corporal, la superficie cutánea, la presión arterial, etc. Además, en muchas personas sometidas a estas curas, se producen respuestas de orden psíquico, variables con la capacidad reactiva del sujeto en cura.

Los estudios destinados a determinar la verdadera actividad de las curas balnearias, pueden seguir distintas metódicas y citaremos:

— Ensayos en un mismo paciente con y sin tratamiento hidrotermal.

— Ensayos en dos grupos de pacientes con manifestaciones patológicas semejantes; uno de ellos sometido a tratamiento y el otro no.

— Ensayo explicativo, en el que se utiliza un solo factor de cura.

— Prueba a tres, realizada en tres grupos de pacientes equiparables que se someten a idéntico tratamiento, pero en fases distintas.

En cuanto a la posible eficacia terapéutica de las curas balnearias es destacable el hecho de que tales curas encuentran indicación en el tratamiento de procesos patológicos diversos pero de evolución crónica, si bien, cuando no existen contraindicaciones, cuanto antes se inicie mejor será el resultado. Las curas balnearias tienen su momento más favorable, que no es ni demasiado pronto ni demasiado tarde, admitiéndose que lo más favorable es iniciar la cura cuando se ha amortiguado la fase aguda del proceso y todavía no se han iniciado lesiones irreparables. Ya establecía Montaigne que las curas balnearias no pueden vencer una ruina orgánica, pero son favorables cuando ya declina el proceso y no se han producido lesiones irreparables. Atender tales circunstancias y condicionantes es básico para alcanzar buenos resultados de la cura.

Las curas balnearias son favorables en múltiples estados patológicos crónicos o con tendencia a la cronicidad. Los clínicos franceses han defendido la utilidad de estas curas en las predisposiciones mórbidas y, concretamente, en los considerados «artritis», que para el profesor Jiménez Díaz no pasaban de ser «una farsa tenaz» y el Prof. Marañón defendía que, en muchos pacientes con un evidente fondo morbígeno constitucional, una prudente cura balnearia era siempre favorable. Estos excelentes clínicos admitían que, en muchos pacientes con trastornos funcionales, una prudente cura

balnearia podía ser muy favorable, si bien en tales sujetos era siempre conveniente estudiar y atender lo que pueda ser su especial y peculiar sensibilidad, que requiere singular atención.

En general y como destacaba el Prof. Lamarche, una cura balnearia es un complejo de medios actuantes sobre el sujeto en cura durante todo el tiempo de la misma, pero que puede prolongarse y, precisamente, esta circunstancia obliga a que estos pacientes sean particularmente atendidos por los médicos y personal asistente. Es también de tener en cuenta en las curas balnearias que las aguas mineromedicinales y productos con ellas relacionados, pueden ejercer acciones muy diversas y a distintos niveles del organismo del sujeto en cura, pudiendo influenciar los receptores de membrana y hasta los canales de iones, según acreditó hace ya algunos años Neher, que fue Premio Nobel en 1991.

Las curas balnearias, en su complejidad, pueden influir en el funcionamiento de los organismos sometidos a su acción y hasta normalizar sus posibles alteraciones y así, por ejemplo, un proceso inflamatorio, determinante de alteraciones tisulares, puede experimentar un cambio muy favorable si mediante un adecuado tratamiento, en este caso una cura balnearia, mejora o hasta normaliza alteraciones tisulares. En este sentido y con carácter aclaratorio podemos considerar que, por ejemplo, un proceso reumático debe ser tratado con los remedios farmacológicos adecuados, pero una cura balnearia acertada, prudente y bien dirigida, puede facilitar la normalización de cápsulas, ligamentos y demás estructuras, afectadas por la enfermedad.

En general, como destaca el Prof. Lamarche, una cura balnearia es un conjunto complejo de medios actuantes sobre el organismo del paciente en cura, pudiendo ser determinante de circunstancias diversas y, consiguientemente, de efectos variables. En las curas balnearias son esenciales los efectos de las aguas mineromedicinales y de las técnicas crenoterápicas utilizadas en la cura, pero también son de considerar los posibles efectos de las circunstancias climáticas del lugar, los factores ambientales, las influencias sociales, las actividades que puedan desarrollar los pacientes, las normas alimentarias y cuantos factores puedan ser actuantes sobre el sujeto en cura balnearia, bien pertenezcan al propio centro o a sus proximidades.

Los Médicos-Directores que ejercen en los establecimientos balnearios son perfectos concededores de la utilización terapéutica de los

mismos, toda vez que a su especial formación técnica, unen la práctica habitual de su profesión. En este sentido, recordemos que, en 1816, Fernando VII creó el Cuerpo de Médicos de Baños y ya en 1945 se convocaron oposiciones para alcanzar la titulación de «Médico de Aguas mineromedicinales», siendo además obligatorio en la misma oposición demostrar suficiencia en alguna de las siguientes especialidades: Digestivo, Circulatorio y Respiratorio, Reumatismo y Sistema Nervioso. Clasificación que fue igualmente establecida para los establecimientos balnearios.

Es también importante destacar que el conocimiento de Hidrología Médica por los médicos sólo era alcanzable en la Universidad de Madrid, en la que se ubicó la única cátedra de España. Circunstancia restrictiva de la Universidad española, toda vez que en Francia se impartían cursos en las Facultades de París, Burdeos, Clermont-Ferrand, Lyon, Marsella, etc.; en Italia, en todas sus Facultades de Medicina y también se daban tales enseñanzas en las Facultades de Alemania, Austria, Suiza, Portugal, etc., pudiéndose destacar a Rusia que, además de la enseñanza universitaria, tenía incluidas las curas balnearias entre sus prestaciones sanitarias.

Posteriormente, todas esas normas dejaron de ser vigentes, pero se estableció oficialmente la especialidad médica «Hidrología», siendo exigida tal titulación para ser director médico de balnearios, sin que por ello se restara la posibilidad de que los licenciados en Medicina en general pudieran ejercer su profesión en todo el territorio nacional y a todos los niveles. Los requisitos exigidos a los aspirantes a dichas plazas eran: ser español y licenciado en Medicina, debiendo alcanzar la formación adecuada en la Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia de la Universidad Complutense, durante dos años, habiendo alcanzado la calificación de apto y haber practicado, durante varias semanas, en establecimientos balnearios seleccionados.

Es también destacable que el Ministerio de Sanidad y Consumo decretó, en el pasado año 2003, que se consideraba *Unidad asistencial en Hidrología* aquella en la que un médico especialista en Hidrología médica se hace responsable de la utilización de aguas mineromedicinales y termales con fines terapéuticos y preventivos para la salud. En toda cura balnearia el paciente debe recibir los consejos y normas que, dictados por el médico del Centro, faciliten la recuperación de los trastornos que le aquejan y cómo evitar cuanto pueda serle perjudicial.

El profesor Romero Velasco, catedrático de Medicina Interna y médico de aguas minero-medicinales, en una muy acertada publicación, destacaba la *nueva dimensión* a considerar en las curas balnearias, en la que figuraban:

1. Convalecencia o reparación tisular de procesos inflamatorios, tales como: bronquitis, sinusitis, enterocolitis, colecistitis, etc. en los que la antibioterapia y otros remedios son básicos, pero el termalismo puede lograr el «*restitutio ad integrum*».

2. Prevenir procesos banales, tales como resfriados, ataques de gota, neuralgias por espondiloartrosis, etc., en los que el termalismo tiene indicación precisa.

3. Patología metabólica y predisposiciones, en los que las curas balnearias pueden ser muy beneficiosas.

4. Los postfracturados, en los que la cura balnearia y sus diversos procederes, pueden ser muy favorables.

5. Las enfermedades crónicas pueden beneficiarse de las curas balnearias.

Todas estas afecciones, integradas en lo que el Prof. Romero Velasco denomina *nueva patología*, no restan significación a las *indicaciones clásicas* de las curas balnearias, tales como:

1. Procesos inflamatorios crónicos de aparato respiratorio, digestivo, poliartritis evolutivas clínicamente inactivas.

2. Procesos degenerativos e involutivos, siendo destacables las artrosis que constituyen campo importante de interés crenoterápico.

3. Procesos inmunológicos, tales como el asma atópico, rinitis espástica, psoriasis, etc.

4. Patología metabólica y precipitante, en particular: diabetes, hipercolesterinemias, aterosclerosis, obesidad, etc.

Particular relevancia ofrecen las curas balnearias como *proceder terapéutico preventivo* en personas con antecedentes familiares de gota, diabetes, reuma, alérgicas, etc. que ellos no padecen, pero pueden padecer tales procesos.

Merece también especial consideración la utilización de las curas balnearias en *Medicina geriátrica*. Estas curas pueden ser muy beneficiosas en sujetos de ya avanzada edad y así fue establecido en el Congreso de Gerontología y Geriátrica de Milán el 1989 y, en España, el INSERSO admite la posibilidad de que los jubilados con más de 65 años y determinados trastornos sean admitidos para recibir estos tratamientos: en primer lugar los que padecen procesos en los que encuentra franca indicación la cura balnearia; en segun-

do lugar los que aquejan padecimientos incluidos en el apartado de «proceder preventivo» y, por último, también son tributarios de estas curas los «asegurados de más de 60 años» que padezcan trastornos considerados mejorables con las curas balnearias.

En relación con estas posibles indicaciones podemos recordar que los sujetos de ya avanzada edad es frecuente que padezcan manifestaciones de arterioesclerosis, mejorables con una adecuada cura balnearia y también, con frecuencia, otras posibles manifestaciones de involución en los distintos aparatos y sistemas de sus organismos. En estos sujetos, las curas balnearias suelen ser beneficiosas por los efectos de sus factores integrantes, pero son coadyuvantes otros factores integrantes, pero son coadyuvantes otros factores del medio balneario, entre ellos la liberación temporal de posibles implicaciones familiares y sociales y la favorable acción de unas relaciones sociales gratas y satisfactorias.

Todas estas circunstancias que suelen darse frecuentemente en las personas de ya avanzada edad que se someten a las curas balnearias, intervienen en la favorable acción mejoradora de su estado sanitario y pueden justificar el interés de estos tratamientos en tales sujetos, ya que, además de mejorar en su estricto sentir somático, se benefician de una mayor convivencia y amistades con personas del establecimiento y pacientes en cura balnearia. Podemos, pues, concluir que las curas balnearias en las personas de avanzada edad pueden tener efectos terapéuticos «per se» y, también, psicosomáticos, lo que puede suponer considerables ventajas en el tratamiento de los padecimientos de estas personas, en las que, si no es posible o muy difícil añadir años a sus vidas, se hace posible añadir vida a sus años paliando, aunque sólo sea en pequeña proporción, manifestaciones de involución. A este respecto, el Prof. Romero Velasco destacaba que las curas balnearias son procederes que no curan suprimiendo causas de padecimientos, sino mejorando las condiciones y capacidad defensiva de los pacientes. A tal efecto pueden ser destacables las beneficiosas acciones sobre la circulación periférica, sobre las funciones respiratorias, sobre el sistema osteoarticular y, de forma muy destacada, la ya señalada acción psicosomática.

Establecidas las precedentes consideraciones, insistiremos sobre la significación sanitaria de las curas balnearias que, en diversos países, figuran entre las prestaciones de la Seguridad Social, si bien sea con diferencias entre unos y otros. En España las curas balnearias no figuran entre las prestaciones del Ministerio de Salud y

Consumo que se incluyen en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, pero la Dirección General del Instituto de Servicios Sociales convoca, periódicamente, la concesión de plazas para participar en los Programas de Termalismo Social, a los pensionistas de la Seguridad Social que acrediten la conveniencia de este tratamiento.

Para dar término a esta Comunicación haré referencia a la utilización de las *curas balnearias en las primeras edades*, a partir de los tres años, de ordinario para estimular la capacidad reactiva de los niños, aumentar sus defensas naturales, elevar la resistencia a posibles factores agresores y mejorar su estado natural. En todos los casos, la acción que se pretenda alcanzar en los niños en cura será la determinante de las aguas a utilizar y la técnica de cura, adaptada en todos los casos a la respuesta individual y a la tolerancia de los niños, toda vez que ambas suelen ser peculiares y las diferencias de unos a otros muy acusadas. De aquí la conveniencia de que la cura balnearia en los niños se produzca en Centros especializados y con vigilancia extrema de la respuesta individual que, de ordinario, suele ser muy favorable cuando la indicación y las técnicas utilizadas son las adecuadas y convenientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- ALBASANZ, J.L. (1993): «Las curas balnearias en Geriátría», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. III, n.º 3, 157.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F. (1986): *Cuestionario estructural tetradimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión*, Ed. Tea. Madrid.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F. (1998): *La depresión y su diagnóstico*. Ed. Labor. Barcelona.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F. (2002): «Psiquiatría en la clínica, en la sociedad y en la cultura». *Anthropos*, 195.
- AMELUNG, W. y HILDEBRANDT, G. (1985): *Balneologie und medizinische Klimatologie*. Springer-Verlag. Berlín.
- ARÉVALO, J.M. y ABECIA, L.C. (1996): «Integración de la Balneoterapia en la salud pública». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XI, 3, 119.
- ARMIJO, M. (1983): «Cura balnearia e identidad biopsicológica». *An. R. Ac. Nac. Med.* t. C, 333.
- ARMIJO, M. (1989): «La relación médico-enfermo en las curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, IV, 1, 9.
- ARMIJO, M. (1994): «Cansancio de la vida en el envejecimiento y curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* IX, 2, 69.
- ARMIJO, M. y SAN MARTÍN, J. (194): *Las curas balnearias y climáticas*. Ed. Complutense. Madrid.

- BERT, J.M.; BESANCON, F. y cols. (1972): *Therapeutique thermale et climatique*. Masson Ed. París.
- BOULANGE, M. (1997): *Les vertus des cures thermales*. Ed. Espaces 34. Montpellier.
- BOURLIÈRE, F. (1982): «Vieillesse, veillesse et maladies associées» en *Gerontologie, Biologie et Clinique*. Flammarion-Paris.
- DUBOIS, J. Gl. (1971): «Le repport medecin - malade en station hydroclimatique psychiatrique». *Presse Therm. Clim.* 111-56.
- LÓPEZ-IBOR, J.J.; ORTIZ, T. y LÓPEZ-IBOR, M.<sup>a</sup> Inés (1999): *Lecciones de Psicología Médica*. Masson, S.A. Barcelona.
- MADOZ, V. (1997): «Factores ambientales y psicosociales de la Depresión». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XII, 19.
- PARREÑO, J.R. (1990): *Rehabilitación en Geriatría*, Ed. Médicos, S.A.
- PRATZEL, H.G. (1997): «Balneario puesta en forma mental y física». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XII, 35.
- RODRÍGUEZ-VILLAMIL, J.L.; TEJEIRO, J. y cols. (1994): «Características del paciente geriátrico». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* IX, n.º 1.
- ROJAS, E. y ARMIJO, M. (1993): «La cura balnearia en los síndromes asténicos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* VIII, 2.
- ROMERO VELASCO, E.: «Tercera edad, Medicina Preventiva y Termalismo». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* (1988), vol. III, 112.
- ROMERO VELASCO, E.: «Indicaciones y técnicas crenoterápicas». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* (1993), vol. VIII, 99.
- SAN MARTÍN, J. (1996): «Influencia psicoterápica del médico en las curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XI, 3.
- SAN MARTÍN, J. y ARMIJO, M. (1990): «Balneoterapia en el anciano», en *Rehabilitación en Geriatría*, R. Parreño. Ed. Médicos, S.A.
- SEGOVIA ARANA, J.M. (1999): *Biosociología del envejecimiento humano*. R. Academia de Ciencias Morales y Políticas.
- SINGRET, J.L. (1992): «Le vieillissement mental». *Presse therm. clim.* n.º 4, 266.
- SURRIBAS, C. (1997): «Cura balnearia en los estados depresivos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* n.º 1, 26.
- VIDART, L. (1973): «Thermalisme psychiatrique et mouvement institutionnel». *Presse therm. clim.* 110, 1, 37.

## INTERVENCIONES

### Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Prof. Armijo por la conferencia que ha dado y que nos sirve a todos a aprender mucho sobre la hidroterapia, las curas balnearias y sus problemas. El Prof. Armijo ha vivido durante los últimos 40 años la evolución de la hidrología médica en España. La hidrología médica ha tenido un gran adversario a lo largo del tiempo, que es el desarrollo de la farmacología. En 1816 no se

conocía la tabla periódica de los elementos ni la ley de las proporciones definidas. Pero la farmacología ha progresado y por vía de otro tipo de recursos terapéuticos los medicamentos han conseguido curas, mejorías y situaciones muy distintas a las que se lograban anteriormente exclusivamente por vía de las curas balnearias.

Esto no quiere decir ni mucho menos que haya que prescindir de las curas balnearias, todo lo contrario, puesto que los progresos de la farmacología no han resuelto todos los problemas que aborda el tema de las curas balnearias. El caso de los antiinflamatorios no esteroides que han supuesto grandes avances tiene dificultades, hay reacciones adversas a los mismos, se producen gastritis, se hace imposible en ocasiones este tipo de tratamientos y la frase de algunos de que con unos cuantos comprimidos se conseguía como de un mes de cura balnearia, hoy día eso ya no es cierto para bastantes personas que acuden a los balnearios.

El problema que aquí se ha planteado es que, por una parte, en España hay una gran riqueza balnearia y, por otro lado, hay una situación penosa de la hidrología médica actualmente. Quizá el problema esencial se deba a que las curas balnearias no quedan incluidas en el catálogo de prestaciones asistenciales de la Seguridad Social, que divide en tres grupos sus prestaciones asistenciales mediante un decreto de 1995 y los cataloga en prestaciones ordinarias, que son las de asistencia primaria, medicina y sus distintas especializaciones; prestaciones que tiene obligación un tercero a darlas a la seguridad social y, en tercer lugar, las prestaciones que quedan totalmente excluidas en el seno de la seguridad social, como son las hipnosis, el psicoanálisis, la cirugía transexual y las curas balnearias.

Esto choca con la realidad y lo que sucede en los países de nuestro entorno es que las curas balnearias han seguido un camino paralelo a la hidrología médica. Se han dado cuenta que las curas balnearias son muy eficaces desde el punto de vista terapéutico y cada vez más por los problemas que plantean ciertos medicamentos y lo han incluido en el catálogo de sus prestaciones asistenciales, como es el caso de Alemania, que ha dado pie a que los ciudadanos alemanes con una simple prescripción médica pueden estar 20 días en un establecimiento asistencial dentro de la Unión Europea. Nuestros balnearios han estado en gran parte concurridos por ciudadanos alemanes pagados por la seguridad social de su país.

En el momento actual nos encontramos en una situación particular y es que la propia Seguridad Social ha iniciado los trabajos a

través del Ministerio de Sanidad para redactar un nuevo catálogo de prestaciones asistenciales, y yo creo que estamos en el momento oportuno para luchar por que las curas balnearias estén incluidas en dicho catálogo.

### **Prof. Sánchez Granjel**

Mi felicitación al Prof. Armijo por su disertación. Confieso que venía a escucharle con gran interés porque quería saber cuál es la opinión de un profesional para saber cual es la situación de los médicos ante las curas balnearias. Tiene una evolución histórica muy singular; los historiadores de la medicina en España nos hemos interesado últimamente por el problema. Cuando yo ocupaba mi cátedra se hizo un estudio sobre los balnearios de La Coruña, Salamanca, Navarra y las provincias vascas. Se llegó a una constatación realmente triste: la provincia de Guipúzcoa tenía 25 balnearios y no queda en la actualidad más que uno, el de Cestona. En la etapa en la que farmacología cubrió todas las necesidades terapéuticas hubo una caída vertical de las curas balnearias, que en las últimas fechas del siglo XIX tuvo una dimensión doble, tanto social como política; desde el punto de vista social los balnearios son unos centros al que acuden las clases adineradas de España en competencia con los baños de mar. Esto hacía que en las crónicas de sociedad del verano estaban siempre presentes las crónicas de los balnearios, hasta el punto que el *ABC* consagró a uno de sus más ilustres colaboradores, Azorín, a que escribiese una crónica de los balnearios del norte de España.

En un congreso de historiadores de los balnearios hice un estudio del balneario desde el punto de vista social y político. Cánovas muere asesinado en un balneario, Sagasta acude todos los veranos a un extraño balneario cerca de Ávila donde acuden todos sus seguidores y los políticos gallegos dirigidos por Montero Ríos se unen en Mondariz. Hay una dimensión social y política que se pierde y ahora estamos en una situación de recuperación de los balnearios, con una dimensión en la que se está viendo el valor psicossomático de las curas balnearias. Desde el punto de vista del historiador lo que importa es ver estas tres etapas que recientemente han evolucionado, la del auge social y político de los balnearios, la decadencia y la recuperación actual. Tuvo también una importancia médi-

ca, ya que del Conde Gimeno, Catedrático de la Universidad Central y Académico de esta Real Academia, ministro varias veces, era el Balneario de Cestona y varios catedráticos de diversas universidades ocuparon balnearios importantes. Las curas balnearias tienen un valor importante dentro de la propia familia médica.

Gracias al Prof. Armijo porque me ha permitido conocer una etapa actual de los balnearios que completa esa visión panorámica que algunos historiadores estamos realizando sobre un capítulo poco tratado como es el de la hidrología médica.

### **Prof. Durán Sacristán**

Mi felicitación al Prof. Armijo. Puedo dar una impresión concreta de tratamientos específicos dentro de la hidroterapia e hidrología. En Valladolid había mucho clima sobre los balnearios porque muchos catedráticos eran directores de los balnearios existentes en España. Por lo tanto, había mucha relación entre los balnearios y las Cátedras de Medicina Interna en la ciudad. Me parece que había cierto escepticismo sobre el tratamiento hidrológico de las enfermedades en los balnearios y en otras instituciones. Pero hay que hacer constar que hay una realidad por encima de todo esto, que es la que hemos vivido los que estábamos cerca de los enfermos a lo largo de los años. Yo tengo una experiencia enorme de enfermos que han sido operados de mil razones ortopédicas o traumatológicas o con procesos reumáticos de diferente índole que iban asiduamente a diferentes balnearios del área, en Valladolid y en Santander, y puedo afirmar rotundamente que no he visto a ninguna persona que yendo a un balneario de este tipo no haya venido contento, satisfecho y con más salud que fue, de modo que son unos establecimientos donde se pueden hacer unas pausas periódicas por distintas enfermedades y procesos de los cuales se puede esperar siempre utilidad. Los balnearios curan periódicamente a mucha gente y sobre todo les hacen emplazarse cada año para ir tirando con sus manifestaciones dolorosas habituales. Yo creo en los balnearios rotundamente y creo que es conveniente que en los establecimientos de la seguridad social atiendan a este tipo de enfermos, que pueden perfectamente subvencionar sus tratamientos y valdría la pena, porque los enfermos van a estos establecimientos ilusionados, con gran fe, y vuelven encantados.

### **Prof. Pérezagua Clamagirand**

Quiero felicitar como alumno que fui de Hidrología en el Doctorado de D. Manuel Armijo. Recuerdo lo que era la Cátedra de Hidrología, estaba enfrente del aula de Higiene, constaba de un banco para alumnos, una cátedra para el profesor y, como detalle hidrológico, un lavabo. Tuve la suerte de ser alumno de su primer curso, y su exposición era clarísima, indudablemente técnica y muy bien preparada. Tuve incluso la suerte de hacer algunos trabajos en su cátedra. El Prof. Armijo empieza en la farmacología, en la cual es un magnífico profesor y termina en la hidrología siendo un magnífico docente. Ha hecho un departamento de Hidrología Médica en la Facultad de Medicina, junto con la Prof.<sup>a</sup> Bacaicoa modélica.

### **Prof.<sup>a</sup> San Martín Bacaicoa**

Mi felicitación al Prof. Armijo, mi maestro. Hemos oído un resumen de los distintos beneficios que se pueden obtener con la cura balnearia y unas discusiones al respecto sobre si hoy día es útil y no cabe duda que su utilidad ya está en el ambiente, que es favorable, especificando claramente las indicaciones que pueden ser útiles. No sirven para todo, como se puede ver en los catálogos y revistas, que se puede ir con cualquier afección y de allí se sale perfectamente restablecido. Naturalmente esto no es así, ya que tiene sus pros y sus contras.

Hay que tener en cuenta que si bien una cura balnearia no cura pero mejora la sintomatología que pueda tener el paciente, y por tanto es necesario tener en cuenta que el paciente que vaya a un balneario ha de ir al balneario más adecuado, porque no todos los balnearios son iguales. El principal factor de la cura balnearia es el agua mineromedicinal, es la esencia del balneario. Es necesario saber qué tipo de pacientes han de ir a uno u otro balneario. Los médicos hidrólogos, incluso los del Insero, deben saber a qué balnearios deben acudir. No siempre se hacen las cosas así, pero si se hicieran se podrían obtener muchísimos más beneficios. Las técnicas que se utilizan en los balnearios deben ser las adecuadas desde el punto de vista vía oral, vía tópica o vía inhalatoria.

Quiero señalar que en los últimos años los balnearios están de moda, pero quizás las aguas mineromedicinales para los médicos y

específicamente para los médicos hidrólogos sin ninguna duda es lo más importante y hay que saber qué tipos de agua hay y qué efectos tienen. El hecho de que los balnearios estén en auge, que se hayan rehabilitado muchos de ellos, ha supuesto que en cualquier ciudad también se establezcan balnearios urbanos o spa, donde no existen aguas mineromedicinales y no están controlados por médicos hidrólogos, donde no hay terapia. Quiero preguntar al Prof. Armijo qué opinión tiene sobre estos balnearios urbanos que no deberían llamarse así.

### **CONTESTACIÓN DEL PROF. ARMIJO VALENZUELA**

Debo manifestar mi agradecimiento a los Sres. Académicos que han tomado parte en este turno de intervenciones, por su extraordinaria amabilidad. Con todo su saber y experiencia, han considerado interesante y valiosa mi Comunicación y manifestado su apreciación de la misma. A todos mi agradecimiento y pleno reconocimiento por su proceder y amables apreciaciones. Reciban los Sres. Académicos: Moya Pueyo, Durán Sacristán, Sánchez Granjel, Pérezagua y, muy especialmente la Profesora San Martín, dada la que fue su condición de Catedrática de Hidrología Médica y, antes, alumna mía, cuando yo era el Catedrático de dicha asignatura del Doctorado, en la Universidad Complutense.

A todos mis más expresivas gracias por sus amables juicios y consideraciones acerca de mi Comunicación. A todos mi agradecimiento por su generoso proceder y amigable comportamiento.



# **¿CREA EL CEREBRO LA REALIDAD?**

## ***DOES THE BRAIN CREATES REALITY?***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

### **Resumen**

Está bien establecido que la percepción no es una copia fidedigna de la realidad exterior, sino que sólo una parte se compone de estímulos externos, el resto es aportado por el cerebro. En este sentido, el cerebro crea la realidad que a él le interesa para la supervivencia del organismo, por lo que la Realidad en letras mayúsculas, la realidad ontológica, como la llaman los filósofos, no existe. El constructivismo, la corriente de pensamiento más cercana a los resultados de la neurociencia moderna, parte de que la realidad no la descubrimos objetivamente, sino que la inventamos subjetivamente. Lo que realmente hace el constructivismo es deconstruir nuestra confianza en la objetividad del mundo que nos rodea.

### **Abstract**

It is well established that perception is not a reliable copy of the external world, but only part of it composed by external stimuli, while the rest is constructed by the brain. This means, that the brain creates only the reality it is interested in for the survival of the organism. This means that Reality in capitals, the ontological reality, as philosophers call it, does not exist. Constructivism, the philosophical movement that is closest to the results of modern neuroscience, suggests that we do not construct reality objectively, but we subjectively invent it. Constructivism in reality is thus about deconstructing our confidence in the objectivity of the world that surrounds us.

En otra ocasión en este mismo lugar expresé la opinión de que el cerebro nos engaña, lo que dio posteriormente lugar a la publicación de un libro con ese título. Quería decir que es una opinión

cada vez más extendida de que el cerebro no es un órgano que esté preocupado con la especulación filosófica o con LA VERDAD o la REALIDAD, escritas en letras mayúsculas, sino que su principal tarea es garantizar la supervivencia del organismo que alberga ese cerebro. Esto explica por qué en ocasiones sufrimos estos engaños y por qué el cerebro cuando le falta información la suple con con-fabulaciones e invenciones generadas por él mismo.

Esta forma de pensar está adquiriendo cada vez más relevancia y corresponde a lo que se ha venido a llamar «constructivismo», que es un concepto que se remonta al siglo XVIII y que fue acuñado por el filósofo napolitano Giambattista Vico. Vico escribía en 1710 lo siguiente: «si los sentidos son capacidades activas, de ahí se deduce que nosotros creamos los colores al ver, los gustos al gustar y los tonos al oír, así como el frío y el calor al tocar». Otras raíces históricas son los trabajos de Comenius, Kant, Montessori y Piaget.

El verdadero núcleo de la postura constructivista es la opinión de que nuestro saber se genera por la construcción subjetiva e interna de las ideas y los conceptos. Con otras palabras, la realidad no la descubrimos objetivamente, sino que la inventamos subjetivamente. El constructivismo no niega la existencia de un mundo «ahí afuera», más bien subraya que ese mundo sólo nos es accesible por la observación, pero siempre es un mundo interpretado sobre el que podemos entendernos de forma comunicativa. No existe, pues, la realidad objetiva que fuese accesible al entendimiento humano.

El representacionismo parte de la base de que en la consciencia existen sólo copias de la realidad objetiva y el solipsismo niega rotundamente incluso la existencia de una realidad externa. Aunque el constructivismo está más cerca de esta última posición, lo cierto es que afirma que el mundo externo existe, pero que no puede ser percibido de forma objetiva.

En este sentido los trabajos del biólogo y teórico del conocimiento chileno Humberto Maturana han sido decisivos. Maturana fue el que acuñó el término organización autopoyética, como característica diferencial entre los seres vivos y los inanimados. Esta forma de organización es autoorganizativa y cerrada estructuralmente. Los seres humanos tienen, para Maturana, sistemas autopoyéticos que no poseen entradas y salidas, las informaciones son creadas por el propio sistema y todas las interacciones con el entorno son exclusivamente de tipo energético. Incluso las percepciones más simples, como la visión o la audición, no son copias, sino construcciones

individuales. Estas percepciones no tienen lugar en los órganos de los sentidos, sino en las regiones corticales que están en contacto funcional con ellos.

Tanto Humberto Maturana como Francisco Varela, otro chileno recientemente fallecido, describen la relación entre el entorno y el individuo como el acoplamiento estructural de la unidad y el entorno en el que se producen procesos de adaptación, que son la premisa para la supervivencia del organismo. Las perturbaciones son circunstancias en el entorno del organismo que provocan cambios de estado en sus estructuras. Estos desencadenantes no determinan la forma de reaccionar de las estructuras internas, sino que siempre determina la estructura interna del organismo cómo se reacciona ante esas perturbaciones. Los seres vivos son, pues, autónomos y determinan sus propias leyes. En consecuencia, no existe una relación de causa-efecto entre los estímulos del entorno y las estructuras cognitivas individuales.

Frente a la opinión de que el aprendizaje es un proceso de elaboración de informaciones que proceden del entorno, el conocimiento es para el constructivismo el resultado de una construcción individual y activa del aprendiz, ya que los conocimientos nuevos se construyen siempre en relación con él. En este proceso de aprendizaje juegan los pre-conocimientos, su orden, sus correcciones, ampliaciones y diferenciaciones, así como su integración, un papel decisivo.

El aprendizaje es una construcción individual, que está basada en la modificación apropiada de las estructuras cognitivas.

En realidad, lo que el constructivismo hace es deconstruir nuestra confianza en el mundo que nos rodea, en la realidad tal y como la vemos y la percibimos.

En 1978 tuvo lugar en San Francisco un Simposio con el tema «la construcción de las realidades», en el que participaron especialistas en biología, sociología, ciencias políticas, lógica, lingüística, antropología y psicoterapia, y llegaron todos a la conclusión de que la teoría del conocimiento tradicional ya no podía mantenerse; por eso el constructivismo intenta responder, como teoría del saber, a las cuestiones tradicionales de la teoría del conocimiento.

El problema que plantea el constructivismo es, pues, el siguiente: si la realidad es construida por el cerebro, ¿tiene entonces una existencia real o no? La respuesta del constructivismo es que desde luego una realidad ontológica no existe. A cada sujeto sólo es accesible

la propia realidad y más allá de ella es imposible conocer nada, por lo que nunca podremos conocer ni siquiera la realidad de otra persona, cuanto menos la REALIDAD en letras mayúsculas, que ya hemos dicho que no existe. Como dice Heinz von Foerster, nacido en Viena, pero asentado en Estados Unidos y que fue con Warren McCulloch, Norbert Wiener y John von Neumann, entre otros, fundadores de la cibernética, cito textualmente: «La objetividad es la alucinación de que las observaciones pueden realizarse sin observador».

La idea de que a los hombres les está vedado el conocimiento de una verdad absoluta no es nada nuevo en la historia del pensamiento. Demócrito de Abdera en el siglo V a.C. ya había dicho que no podríamos saber cómo son las cosas en realidad. Y Jenófanes de Colofón, un siglo anterior, también expresó su creencia de que nunca íbamos a poseer un saber verdadero del mundo real.

Por tanto, lo nuevo del constructivismo, en palabras de Ernst von Glaserfeld, profesor emérito de psicología de la universidad de Georgia en Estados Unidos y representante del constructivismo radical, es lo siguiente: «La diferencia radical estriba en la relación entre el saber y la realidad. Mientras que la idea tradicional en la teoría del conocimiento como en la psicología cognitiva esta relación es siempre considerada como una más o menos coincidencia o correspondencia icónica, el constructivismo radical la ve como una adaptación en sentido funcional».

El constructivismo se basa, entre otras cosas, en la obra del psicólogo suizo Jean Piaget, que creó y dirigió el Centro Internacional de Epistemología Genética. Sobre esta base, el constructivismo radical postula los siguientes principios fundamentales:

a) El conocimiento no se adquiere pasivamente, ni por los órganos de los sentidos ni por la comunicación. b) El conocimiento se construye activamente por el sujeto pensante.

La función de la cognición es de naturaleza adaptativa, en sentido biológico, y tiene como meta el ajuste o la viabilidad. La cognición sirve para la organización del mundo vivencial del sujeto y no para el «conocimiento» de una realidad ontológica objetiva.

Hemos mencionado anteriormente a Ernst von Glaserfeld, que está considerado como el fundador del constructivismo radical. Este profesor de psicología llegó al constructivismo porque muy joven estuvo en contacto con diversas lenguas. Nacido en Munich, estuvo durante mucho tiempo en Irlanda, Italia y Estados Unidos. De este poliglótismo sacó la conclusión de que el acceso al mundo es dis-

tinto en cada idioma, confirmando la hipótesis de Sapir-Whorf que dice que la estructura del mundo se troquela con el lenguaje materno. Las personas ven y describen el mundo de acuerdo con el idioma materno y cada idioma significa un mundo conceptual diverso.

Ernst von Glaserfeld llega a la conclusión de que el significado de las palabras se construye sobre la base de la experiencia subjetiva. Esto lleva a comprender los problemas del entendimiento entre las personas. Si una persona le dice algo a otra, esta última no tiene la menor posibilidad de saber lo que pasa en la cabeza de la primera persona y no hay manera de constatar si la información que ha salido de la cabeza de la primera persona ha llegado fielmente a la cabeza de la segunda. Para von Glaserfeld lo que ocurre es que la segunda persona ha conseguido construir una red conceptual que se ajusta a mi opinión sobre la primera persona y no conduce a dificultades. De aquí concluye von Glaserfeld que Humberto Maturana tiene razón cuando dice que el lenguaje no comunica, sino que orienta. El lenguaje no es un medio de transporte sino que mediante él se puede limitar la construcción conceptual del oyente y dirigirla en una dirección deseada. Por eso han tenido tanto éxito las novelas radiofónicas porque el oyente puede dejar correr la fantasía y la creatividad a su gusto. Lo mismo ocurre al leer un libro porque así nos construimos la acción descrita con nuestras propias imágenes, de ahí la discrepancia que siempre existe entre la lectura del libro y la versión cinematográfica del mismo.

Respecto al concepto de adaptación biológica, Ernst von Glaserfeld se remite a Piaget quien había dicho que la función de la capacidad cognitiva no era la representación de una realidad ontológica, sino ser un instrumento de la adaptación al mundo de las vivencias. La adaptación biológica no tiene nada que ver con realizar copias de la realidad; adaptarse significa encontrar posibilidades y medios para pasar por las resistencias y obstáculos del mundo experimentado.

Desde otro punto de vista, desde la cibernética, otro representante del constructivismo radical es Heinz von Foerster, fallecido hace dos años en California y que fue durante muchos años director del Biological Computer Laboratory de Illinois. Nacido en Viena, estudió física en la Universidad Técnica de Viena y después de la Segunda Guerra Mundial se trasladó a Illinois. Quizás una buena definición de la cibernética la dio Gregory Bateson, un antropólogo y

cibernético que está considerado como uno de los científicos sociales más importantes del siglo xx. Bateson dijo que la cibernética era una rama de las matemáticas que se ocupaba de los problemas del control, de la recursividad y de la información. También existen muchas otras definiciones de la cibernética, pero, según von Foerster, lo común a todas es el tema de la circularidad, principio este último que está en contra del principio de objetividad que dicta la separación del observador de lo observado.

Von Foerster dice al respecto lo siguiente: «si las propiedades del observador, es decir las propiedades de la observación y de la descripción se excluyen, no queda nada, ni la observación ni la descripción».

En la cibernética de hoy es necesario tener en cuenta que se necesita un cerebro para escribir una teoría sobre el cerebro. De aquí se deduce que una teoría sobre el cerebro que tenga la pretensión de ser completa tiene que satisfacer al escritor de esa teoría, y lo que es más fascinante, es que el escritor de esa teoría tiene que rendirse cuenta a sí mismo. En el campo de la cibernética esto significa que en cuanto el cibernético entra en el terreno de la cibernética tiene que rendir cuenta de sus propias actividades, o sea que la cibernética se convierte en cibernética de la cibernética o en la cibernética de segundo orden.

Von Foerster insiste en que el entorno que percibimos es nuestra invención, y pone como ejemplo la mancha ciega del ojo. Lo que percibimos es un campo visual cerrado y coherente y en ninguna parte vemos un escotoma. Para reducirlo a una frase conocida: «No vemos que no vemos».

Heinz von Foerster describe muchas situaciones en las que vemos u oímos lo que no está ahí o no vemos ni oímos lo que sí está. Esto se ve corroborado por el llamado «principio de la codificación indiferenciada» que dice que en los estados de actividad de una célula nerviosa no se codifica la naturaleza física del estímulo, sino su intensidad, es decir un «cuánto» en vez de un «qué». El Prof. Gerhard Roth, director del Instituto de Investigaciones cerebrales de la Universidad de Bremen en Alemania lo expresa de la siguiente manera: «El cerebro puede ser estimulado por el entorno a través de los órganos de los sentidos, pero estas excitaciones no contienen informaciones importantes y fiables sobre ese entorno. Antes bien, el cerebro tiene que generar significados por comparación y combinación de sucesos sensoriales elementales y estos significados tie-

nen que ser examinados de acuerdo con criterios internos. Estos son los sillares de la realidad. La realidad en la que estoy inmerso es, por tanto, una construcción del cerebro».

Heinz von Foerster dice de las células sensoriales, sean del gusto, del tacto, olfativas, térmicas o auditivas que son ciegas para la cualidad de los estímulos y que sólo responden a la cantidad. Por eso no es de extrañar que «ahí afuera» no exista ni la luz ni el color, sino sólo ondas electromagnéticas; tampoco sonidos ni música, sino oscilaciones periódicas de la presión del aire; ni calor ni frío, sino sólo moléculas que se mueven con mayor o menor energía cinética. Y tampoco existe ahí afuera el dolor.

Las consecuencias del constructivismo para las ciencias cognitivas serían, de acuerdo con Hans Rudi Fischer, filósofo en Heidelberg, las siguientes: La representación no es una copia del entorno en el aparato cognoscitivo, porque el acceso a ese entorno sólo se puede conseguir a través del sustrato neuronal, la representación del entorno está determinada por la estructura del sistema cognoscitivo y no por la estructura objetiva del entorno (determinismo estructural, autonomía de la organización cognoscitiva); el sistema cognoscitivo sólo interactúa con sus propios estados (recursividad, autoreferencialidad),

No penetra ninguna información desde afuera en el sistema, sino que la información se genera según el patrón de los determinantes del sistema y a partir de los datos que llegan de la superficie sensorial (perturbaciones); a esto se le llama un sistema cognoscitivo y semántico cerrado.

La dinámica representada en el sistema neuronal no es ningún conocimiento «objetivo» sobre el mundo exterior, sobre la realidad, sino depende de la estructura del aparato neuronal en el sujeto cognoscente.

Para un mejor entendimiento del constructivismo se suele utilizar un experimento que el psicólogo Alex Bavelas, de la Universidad de Stanford realizó hace años. A un sujeto experimental se le lee una larga serie de pares de números (por ejemplo, 31 y 80, etc.). Cada vez que se nombra un par, el sujeto tiene que indicar si esos números se corresponden de alguna manera o no. Cuando el sujeto pregunta enseguida en qué sentido deben corresponderse, el experimentador debe responder que la tarea consiste precisamente en encontrar las reglas de esa correspondencia. De esta manera se crea la impresión de que se trata de una tarea corriente de ensayo y error. El sujeto comienza

en primer lugar a decir «se corresponden» o «no se corresponden» sin orden ni concierto y recibe del experimentador al principio casi siempre la respuesta «falso» como valoración. Pero poco a poco el rendimiento del sujeto aparentemente mejora y la respuesta «verdadero» del experimentador son cada vez más numerosas. Así se forma una hipótesis que a lo largo del experimento no es completamente exacta, pero que cada vez parece más fiable.

Lo que el sujeto no sabe es que entre las respuestas y las reacciones del experimentador no existe la más mínima correspondencia inmediata. El experimentador da la respuesta «verdadero» siguiendo la mitad ascendente de una curva de Gauss, es decir, que primero lo hace raramente y luego con mayor y mayor frecuencia. Esto genera en el sujeto una idea de la «realidad» del orden que subyace a los pares de números, que es tan persistente que incluso es mantenida cuando el experimentador le explica al sujeto que sus reacciones no eran contingentes.

El sujeto ha inventado en el sentido literal de la palabra una realidad de la que sospecha con razón haberla encontrado él mismo. La causa de esa convicción es que la imagen así construida de la realidad se ajusta a los datos de la situación test, o lo que es lo mismo, que no está en contradicción con esos datos. Ahora bien, esa relación encontrada simplemente no existe.

En algún momento he hecho alusión a opiniones de neurocientíficos actuales que están de acuerdo con esta teoría del constructivismo. La neurociencia moderna está muy cerca de sus posturas y añade la importancia que tienen determinadas predisposiciones innatas que ordenan las señales sensoriales. Estoy convencido que muy pronto descubriremos totalmente la falsedad de la posición empirista de que el cerebro es una tabula rasa y asistiremos a descubrimientos que darán la razón a William James cuando decía que es absurdo que neguemos al ser humano la posesión de los instintos que le atribuimos a los demás animales; para James el ser humano tiene todos los instintos que tienen los demás animales y muchos más. Karmiloff-Smith lo expresa de la siguiente manera:

«¿Por qué habría dotado la Naturaleza a todas las especies excepto a la humana con algunas predisposiciones de ámbito específico?» Y todo esto sabiendo que nuestro cerebro y el de los demás mamíferos se rigen por los mismos principios.

Sabemos que las percepciones nos engañan. Y también sabemos que estas se elaboran en la corteza cerebral que es quien les atri-

buye un significado a los impulsos que llegan de los órganos de los sentidos. El pensamiento también es fruto de la actividad de la corteza. Entonces habría que preguntarse: ¿por qué nos fiamos de nuestros propios pensamientos? ¿No habría que aplicarles el mismo rasero que a nuestras percepciones?

Quisiera terminar diciendo que al haber encontrado en el cerebro zonas cuya estimulación genera experiencias que tradicionalmente hemos llamado espirituales, el problema del dualismo que divide a la mente y al cerebro atribuyendo a aquella una sustancialidad inmaterial, está cercano a ser resuelto. En mi opinión, la postura dualista no es otra cosa que la aplicación de una de esas predisposiciones innatas de las que antes hablaba al mundo que nos rodea, dividiéndolo en términos antitéticos. Las experiencias místicas, de las que el ser humano es también capaz, no son dualistas, por lo que nos hace pensar que la visión dualista es sólo la aplicación de una de esas predisposiciones innatas, pero que no es la única que el cerebro posee. La historia de la humanidad nos dice que la visión global, holística, espiritual, del mundo también es posible, por lo que la generalización del dualismo a todo el cerebro no es, a mi entender, permisible. La razón, la lógica, incluso el lenguaje, son anteojos dualistas con los que observamos el mundo y concluimos, equivocadamente, que el mundo es dualista. Si así fuera, no debería existir la otra forma no tanto de «comprender» el mundo, sino de «vivirlo emocionalmente», de unirse místicamente con él, como se ha definido la experiencia espiritual de la que el cerebro también es capaz.

Así, la espiritualidad queda siendo de orden distinto, pero no de procedencia, es decir, de origen también cerebral. Como he dicho en otro lugar, esto significa que la espiritualidad es algo inherente al ser humano, pero no para volver a un dualismo cartesiano ya casi olvidado de cuerpo y espíritu o cerebro y mente, sino para fundir ambos conceptos en el propio cerebro.

He dicho.

## **INTERVENCIONES**

### **Prof. González de Posada**

En primer lugar felicitar al Prof. Rubia por esta magnífica conferencia que nos ha dado. Creo que son muchísimos los temas, aun-

que teóricamente sólo hay un tema, que es hablar del cerebro. Son todos los capítulos de actualidad, de la filosofía y la ciencia los que están implicados en esta magnífica charla. Empieza por recordarnos que el cerebro nos engaña, lo cual es cierto en algunos aspectos para bien. La realidad es el tema objeto de la filosofía y la ciencia actuales; la ontología está más bien pasada y desde los años 30 ha dejado de ser el último referente del pensar científico y filosófico. Es la realidad y no el ente el ser, la sustancia, la entidad, lo determinante.

Desde unas décadas antes, estamos ahora celebrando el descubrimiento o la creación, en perfecta armonía con lo que el Dr. Rubia nos ha dicho de la construcción por parte del individuo, de la teoría de la relatividad y las diferentes revoluciones cuánticas. Lo que principalmente nos han enseñado es que el ser no existe, que lo que existe es una realidad que trasciende al ser y que el ser es mera actualidad de realidad. El sol no existía al comienzo del universo como ninguno de nosotros estábamos hace doscientos años aquí. Fruto de la dinamicidad intrínseca del cosmos y de la especie humana estamos aquí.

Ciertamente, la ontología, en el sentido tradicional al menos, ha pasado a la historia. Pero la realidad que ciertamente actúa sobre nosotros de una manera determinista porque la actuación nuestra es precisamente recibir una cierta representación, una visión desde la realidad hasta nosotros mediante la impresión y la percepción consecuente a esa impresión de realidad que recibimos. La capacidad que tiene el cerebro para construir teorías físicas, biológicas o científicas acerca de la realidad, que no es la realidad hablando ciertamente, sino que es un proceso. A lo largo de toda esta magnífica conferencia hemos visto un tratamiento individual, es el cerebro de un yo y éste es uno de los temas que desde quizás la revolución francesa o desde la ilustración hasta hoy los derechos del individuo y del ciudadano todavía no han llegado a su límite; pero nos olvidamos de la especie, de la comunidad o del colectivo. Entonces todo este planteamiento tan maravilloso que hemos recibido está hecho desde una perspectiva individual; colectivamente sí podemos hablar de objetividad, conjuntamente, y en eso consiste el hacer ciencia, es colectivo.

El dualismo, la espiritualidad no significa ciertamente estar al margen de o aparte del soma, del cuerpo... Eso hoy no se defiende en ningún sitio y para cuestión extrema yo creo que una referencia que

lo aclara es el catecismo de la iglesia católica actual del año 96 y ahí no se habla de cuerpo y alma en el sentido de la teología tradicional ni en el sentido cartesiano o de toda la tradición filosófica de la teoría del conocimiento, sino se habla en sentido unitario, la unidad o unitariedad del ser humano es anterior a la misión estructural de las características corpóreas, espirituales... Hoy el dualismo es otro hito.

### **Prof. Suárez Fernández**

Mi felicitación al Prof. Rubia por esta interesante comunicación. Es un tema que a mí desde algunos pocos años me ha venido interesando, más bien desde el punto de vista de los homínidos cuyo secreto está mucho en el cerebro y en las modificaciones que ha ido experimentando. He oído en esta conferencia que la percepción nos engaña y le quiero hacer una pregunta respecto a este tema, porque la percepción va cambiando con la edad, cuando eres niño un año es eterno y a medida que van pasando los años va girando la percepción del tiempo alrededor de un cono y al llegar a la vejez gira tan deprisa que unas navidades empalman con otras. ¿Es cierto que esta percepción se equivoca o engaña a costa de la edad o es una imaginación más respecto al conocimiento?

### **Prof. Fernández de Molina**

Felicitar al Prof. Rubia por esta interesante conferencia. Nos ha contado tantas cosas que prácticamente está toda la filosofía del conocimiento más toda la neurobiología. Evidentemente, cuando decimos que el cerebro nos engaña estamos admitiendo una postura dualista y ¿es verdad que crees que el cerebro nos engaña? Porque si nos engaña, el cerebro está por un lado y nosotros por otro. ¿Es el cerebro un sistema cerrado o un sistema abierto? Conocemos los puntos de vista de Sir William James, que el cerebro no es una tabla rasa, pero no me ha parecido que hayas insistido en lo que hoy se considera como actividad intrínseca del cerebro de que nacemos sabiendo, de que el aparato cognitivo es una actividad intrínseca, de que la *cognitio* es un proceso *a priori*.

Las preguntas que pueden sintetizar mi intervención son ¿es el cerebro un emulador de la realidad?, ¿no existe más realidad que

la actividad cerebral? El sonido, la luz, los colores son construcciones del cerebro que nacemos con ellas.

### **Prof. Poch Broto**

Las conferencias del Prof. Rubia me gustan mucho porque me provocan muchas reflexiones, ya que tiene unas lecturas tan extraordinarias que nos ilustra muchísimo. Hay que remontarse a los buenos escritores para hablar de todos estos temas. El cerebro trabaja a través de imágenes, da una imagen de la realidad determinada y es evidente que el movimiento molecular que llamamos sonido no tiene nada que ver con lo que nosotros interpretamos como tal y yo creo que esto es ya una cosa absolutamente superada y no sé hasta qué punto seguir dándole vueltas a lo mismo. Alguien escribió alguna vez que la historia de la filosofía era un permanente comentario de Platón, lo cual realmente quizás sea excesivo, y en esta ocasión el prof. Rubia me lo ha recordado.

### **CONTESTACIÓN DEL PROF. RUBIA VILA**

Quiero agradecer a todos los que han intervenido el interés que han mostrado haciéndolo. Al Prof. González de Posada me gustaría decirle que si la objetividad es difícil a nivel individual pienso que a nivel colectivo lo es aún más. Me acuerdo de una frase que se oía en mi juventud referente a un partido político que decía: **«los individuos pueden equivocarse, pero el partido no se equivoca».** **Evidentemente, no estoy de acuerdo con ella. También se dice en nuestros días que los electores no se equivocan, pero no estoy convencido de que compartamos esta opinión.**

Con respecto al dualismo, aunque se considere que el alma es inseparable del cuerpo, lo que está claro es que el dualismo sigue existiendo desde el momento que se parte de un ente espiritual al margen de lo material. La postura más extendida en neurociencias hoy día es que la consciencia es una cualidad emergente del cerebro. De todas formas, el hecho de que las experiencias espirituales puedan producirse por estimulación cerebral nos está apoyando precisamente esta hipótesis.

Al Prof. Suárez Fernández le diría que efectivamente el tiempo

es subjetivo y no solamente va cambiando su percepción a lo largo de la edad, sino también cambia en determinadas enfermedades mentales. Hay que recordar que para Kant el tiempo era una forma *a priori* de nuestras percepciones.

Al Prof. Fernández de Molina respondo diciendo que la realidad cotidiana es una mezcla de estímulos externos y construcción cerebral; no pienso que la realidad ue vivimos sea solamente fruto de nuestro cerebro y creo que las neurociencias aceptan lógicamente la influencia del medio externo, que, por otra parte, también ha sido determinante a lo largo de la evolución en la formación de nuestro cerebro/mente.

Estoy de acuerdo con el Prof. Poch en que solemos repetir las cosas. Ahora bien, la conocida frase de que la historia de la filosofía era un comentario a pie de página de Platón me parece un poco exagerada.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Magníficas las dos conferencias hoy escuchadas. La primera, la del Prof. Armijo, donde he recordado perfectamente la época donde la hidrología ya tenía su sitio en la antigua Facultad de Medicina. Después, ya en la práctica profesional las curas balnearias no se tildaban de la forma correcta. La hidrología es una ciencia médica, indiscutible, que no fue bien conocida en aquellos años; era muy bien conocida por los que se dedicaban a la hidrología, pero como eso repercutía en las otras áreas formativas, dejaba mucho que desear, no por vosotros, sino la percepción de lo que vosotros sabíais, entendíais y explicabais hacia los demás. Yo tuve una sorpresa enorme que fue en uno de los viajes que hice al centro de Europa donde pude encontrar las grandes instalaciones de curas balnearias. Sigo diciendo que es una magnífica especialidad.

La segunda ponencia, obra del Prof. Rubia, donde nos ha sometido a un estímulo intelectual, de percepción, de reflexión, de organizar lo que nos has enseñado con lo que nosotros tenemos de conocimiento de la neurobiología y la neuropatología. Hay que agradecerme mucho cómo nos vuelves a abrir los ojos de la importancia que en sí tiene la neurología, sus aplicaciones, sus distintas cuestiones de ella derivadas. El cerebro tiene en gran medida la función de la supervivencia, está encaminado esencialmente a la super-

vivencia. Podemos señalar los aspectos neurológicos, neurobiológicos, neuropatológicos y toda la esfera afectiva. Me parece que no se pueden separar a nivel de las funciones cerebrales las cuestiones, una cosa es que percibamos una u otra cuestión, pero que no son independientes, se manifiestan de esa manera. Sentimientos, afectos, creencias, todo eso son cosas que se pueden separar en determinados momentos como has manifestado perfectamente. Has hablado de la realidad objetiva, del constructivismo. El ser hace una construcción propia de todas estas cosas, todos y cada uno de nosotros tenemos idea de lo que esas cuestiones representan para nuestro cerebro; cada uno tiene formas de reaccionar ante creencias, opiniones, cuestiones, política... De ello depende mucho de cómo nosotros fuimos capaces de aprender esas cuestiones, que no siempre fue igual, y hace que nosotros construyamos nuestras realidades y ante la realidad que ve y siente y tiene sus maneras de reaccionar. Es una manifestación más de la vida, de lo que en el cuerpo existe, adaptación ante lo orgánico y ante lo puramente somático e incluso ante lo psíquico de nosotros mismos. Todo ello depende del engranaje enzimático, bioquímico y neuronal.

Le agradezco mucho esta conferencia, Prof. Rubia. Se levanta la sesión.

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE JUNIO DE 2005

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

**CIRUGÍA CEREBROVASCULAR. DILEMAS**  
***CEREBROVASCULAR SURGERY. DILEMMAS***

Por el Excmo. Sr. D. MÁXIMO POZA POZA

Académico de Número y Presidente de la Real Academia  
de Medicina de Murcia

**EL VIAJE DE *LEGIONELLA PNEUMOPHILA***  
**DESDE LA AMEBA HASTA EL MACROFRAGO.**  
**REFLEXIONES SOBRE LA MAYOR EPIDEMIA**  
**DE LA ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO**  
***THE JOURNEY OF LEGIONELLA PNEUMOPHILA***  
***FROM AMOEBAE TO MACROPHAGE.***  
***REFLECTIONS ON THE LARGEST OUTBREAK***  
***OF LEGIONNAIRE'S DISEASE***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL SEGOVIA HERNÁNDEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
de Murcia



# **CIRUGÍA CEREBROVASCULAR. DILEMAS**

## **CEREBROVASCULAR SURGERY. DILEMMAS**

Por el Excmo. Sr. D. MÁXIMO POZA POZA

Académico de Número y Presidente de la Real Academia  
de Medicina de Murcia

### **Resumen**

**Primer dilema.** Muchos aneurismas cerebrales son asintomáticos. 5% de adultos tiene un aneurisma en necropsias. Sólo sangra uno en cada diez mil. ¿Es razonable tratar todos?

**Segundo.** Aneurismas sintomáticos. ¿Cirugía o embolización? Estudio ISAT. Morbimortalidad similar. Depende experiencia personal.

Tratamiento endovascular menos agresivo. Muchos restos postembolización.

**Tercero.** Malformaciones arteriovenosas.

Cirugía. Exéresis radical. Riesgo en malformaciones grandes o localizadas en lugares elocuentes o profundos.

Embolización. Oclusión incompleta en muchos casos. Coadyuvante neurocirugía.

Radiocirugía. Límite volumen. Riesgo de rehemorragia por largo período.

Conclusiones: Tratamiento asociado. Decisión según paciente.

### **Abstract**

**1st dilemma.** Many cerebral aneurysms are asymptomatic. Five per cent of adults have a cerebral aneurysm in necropsies. Only one case in ten thousand bleed. ¿Is it reasonable to treat unruptured ones?

**Second.** Symptomatic aneurysms. ¿Surgery or embolization? ISAT report. Similar morbimortality. Depends on personal experience.

Les aggressiveness with endovascular treatment. Many remnants after embolization.

**Third.** Arteriovenous malformations.

Surgery: Radical removal. Risk in great volume malformations or those located in eloquent or deep places.

Embolization. Many incomplete replections. Contributory to surgery.  
 Radiosurgery. Limit of size. Risk of rebleeding for long-time after treatment.

Conclusions. Associated treatment. Decisión depends on each patient.

En los últimos quince años, el diagnóstico y tratamiento de los aneurismas y malformaciones arterio-venosas cerebrales ha sufrido un cambio muy importante.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de aneurismas rotos es de un caso por 10.000 habitantes. Es decir, de unos cien pacientes al año, por millón de habitantes. Sin embargo, en estudios necrópsicos se demostró que la prevalencia de aneurismas cerebrales era de 5 casos por cada cien habitantes (11). En una población de un millón de habitantes hay unas cincuenta mil personas con aneurismas y sólo cien tienen una hemorragia. La pregunta inmediata es: ¿Qué ocurre con los cuarenta y nueve mil novecientos restantes?

Con las nuevas técnicas no agresivas (RM y TAC), se pueden detectar la mayoría de aneurismas asintomáticos: peticiones de complacencia, tumores cerebrales, traumatismos leves, isquemias transitorias, etc. De todos estos aneurismas, descubiertos de forma incidental, no se conocía la evolución o historia natural.

Si no se conoce la evolución natural, es decir, si no se sabe qué riesgo tienen de sangrar, no es fácil aconsejar a un paciente que nos pide consejo sobre lo que debe hacer. Puede haberse enterado, por algún medio, de que un aneurisma intracraneal equivale a «tener una bomba dentro de la cabeza», que puede estallar en cualquier momento y causarle la muerte. Para contestar a su consulta, es necesario conocer la evolución natural de los aneurismas, especialmente de aquellos que no se han roto y se encuentran de forma incidental. Se han hecho algunos estudios predecibles del riesgo de hemorragia que tiene un aneurisma descubierto como hallazgo casual (11, 13).

### **Riesgo de hemorragia en aneurismas no rotos: Primer dilema.**

El riesgo de ruptura es de un 0,05 % anual, para aneurismas de menos de 10 mm de diámetro del saco (11). Es decir, si se descu-

bre a los treinta años, el riesgo de hemorragia es de un 3 %, si sobrevive 60 años más. Si el tamaño del saco es superior a los 10 mm, el riesgo de hemorragia es 10 veces superior: un 0'5 por ciento anual. En cuarenta años de supervivencia, tendría un riesgo de hemorragia del 20 %. Aparte del tamaño, se encontraron algunos otros factores de riesgo, tales como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la toma de anticonceptivos. Los aneurismas localizados en la circulación posterior (bifurcación de la arteria basilar) y en la comunicante posterior, tenían más riesgo que el resto (13).

En un segundo estudio más reciente (13) con observaciones de cinco años, encuentran que el riesgo de hemorragia es proporcional al tamaño y a la localización, como en el estudio de 1998. En aneurismas menores de 7 mm, el riesgo es cero, en aneurismas localizados en la parte anterior del polígono de Willis. El riesgo aumenta al 2,6 % en aquellos cuyo diámetro está entre 7 y 13 mm y sube hasta el 15 % en aneurismas de 15 mm; cuando el diámetro es superior a los dos cm y medio, el riesgo llega al 40%. Tienen un pronóstico algo más oneroso aquellos localizados en la circulación posterior. Los aneurismas que se han roto una vez, tienen un riesgo de ruptura diez veces mayor. Pese a que estos datos deben interpretarse con cierta cautela, son una fuente fidedigna y orientativa para poder tomar una decisión. Parece haber un componente racial, puesto que en un estudio multicéntrico realizado en Japón, la probabilidad de hemorragia es tres veces superior al de los estudios internacionales que se exponen más arriba (23).

**Riesgo terapéutico.**—A la vista de estos datos, ante la consulta de un paciente sobre qué hacer, hemos de tener en cuenta el riesgo de hemorragia y el riesgo de tratamiento, sobre todo en función de la edad y del estado general del paciente. El riesgo de morbimortalidad es del 6,5 % en menores de 45 años, se multiplica por dos entre los 45 y 64 años y es cinco veces peligroso cuando se superan los 65 años (13). Pese a los posibles sesgos, son datos bastante fiables.

### ¿Embolización o cirugía? Segundo dilema

Por embolizar, se entiende la repleción del saco del aneurisma por vía endovascular. Se introducen una serie de pequeñas espirales de platino o «coils», que se desprenden por electrolisis, una vez que el catéter portador se encuentra dentro del saco. Por intervención, se

quiere decir que el cuello del aneurisma se ocluye mediante un clip de titanio. En ambos casos se deja libre la luz de arteria donde está localizado el aneurisma. El tratamiento endovascular comenzó a extenderse en los comienzos de la década de los noventa. Hace tres años apareció un trabajo multicéntrico en la revista *Lancet* (ISAT). En dicho trabajo se comparaba el resultado de dos grupos similares (poco más de mil pacientes), que habían sido tratados mediante terapia endovascular o quirúrgica. Participaron en dicho estudio numerosos centros europeos y algún australiano y norteamericano (12).

Las cifras de mortalidad fueron las siguientes:

	<u>Embolización</u>	<u>Cirugía</u>
<b>Mortalidad</b>	8,1 %	10,1 %
<b>Morbilidad</b>	15,6 %	20,6 %

No obstante, después del tratamiento, y a lo largo del primer año, se produjeron nuevas hemorragias, más frecuentes en el grupo tratado por vía endovascular, como se verá más adelante.

Como consecuencia de la publicación de este estudio, y pese al mayor riesgo de nuevas hemorragias y de muerte en los embolizados, el número de tratamiento endovascular aumentó en Gran Bretaña del 40 % al 87 %. En Francia se embolizaba ya el 85 % de los pacientes antes de que se publicara el trabajo en *Lancet*. Se pusieron de manifiesto algunas objeciones por parte de algunos neurocirujanos norteamericanos y europeos. Se argüía que no se podían establecer comparaciones, porque la experiencia de los grandes servicios neuroquirúrgicos americanos era mayor. En algún hospital europeo también se observaron mejores resultados con la cirugía que con la terapia endovascular (18).

Parece incuestionable que la experiencia quirúrgica es importante (3, 18, 30, 35). Los datos quirúrgicos del ISAT procedían, con frecuencia, de Servicios con pocos pacientes operados al año, o donde este tipo de cirugía se repartía y no se concentraba en uno o dos expertos en cirugía vascular cerebral, con lo cual la experiencia individual era pequeña. En lo que concierne a la ruptura del aneurisma durante la operación, aquellos neurocirujanos que operaban menos de 25 aneurismas al año tenían un riesgo de ruptura del 14 %, mientras que el porcentaje se reduce al 3 % cuando el número de operaciones es mayor de 25 casos al año (18). La ruptura, aunque controlable, influye en la morbimortalidad.

**Argumentos a favor de la terapia endovascular.**—La mortalidad era menor y las secuelas neuropsicológicas, asimismo, menos frecuentes y de menor intensidad.

**Reparos a la embolización.**—Se ha observado una repetición de hemorragias a lo largo del primer año, debido a una repleción incompleta en un número importante de aneurismas (12, 15, 33).  
Estudio ISAT:

**Nuevas hemorragias en el primer año  
de tratamiento:**

Embolizados	26 (15 muertes)
Operados	10 (3 muertes)

En este estudio hay cinco veces más de mortalidad en los pacientes embolizados que en los enfermos operados, a lo largo del primer año.

Byrne, en 1999, comunica sus resultados en 317 pacientes tratados con embolización (5). Observa una repleción total en el 64 % y un defecto residual en el 34 %. Se repite la hemorragia, después de la embolización, en 4 pacientes. Esta eventualidad de crecimiento del aneurisma, después de la embolización, se puede ver en un aneurisma de la basilar, tratado por Byrne. (Al cabo de 6 meses, los «coils» se había desplazado y gran parte del saco del aneurisma no estaba obliterado, con riesgo de nueva hemorragia).

**Argumentos a favor de la cirugía.**—La oclusión del saco aneurismático mediante un clip de titanio es prácticamente total en el 95 % de los pacientes operados, mientras que la repleción del saco aneurismático es mucho menos frecuente con la embolización. Los resultados son equiparables, aunque la impresión que causa al paciente el hecho de hacer una craneotomía, por pequeña que sea, le hace optar por la embolización.

El riesgo de no ocluir por completo el saco aneurismático mediante un clip existe, pero es menor que en los tratados con terapia endovascular. (Tres casos en nuestra serie personal de 416 aneurismas). En uno de los centros de embolización más acreditados de USA sólo se consiguió la repleción total en el 55 % de los pacientes embolizados. Hubo una recanalización del saco del aneurisma en el 22 % y una morbimortalidad del 9,4 %. Friedman, con un se-

guimiento de 10 años, observa un llenado completo en el 35 %, con restos del saco sin rellenar en el 61 % de los pacientes (6). Una tercera parte requiere varios intentos de terapia endovascular, hasta cinco veces. Tampoco la terapia endovascular está exenta de riesgos. Aparte del peligro de hemorragia, se han producido infartos graves en el 3,8 %, sobre todo en aneurismas grandes o por desplazamiento del «coil» en la luz arterial. Rorford (31) ha hecho una RM postratamiento en pacientes embolizados y ha encontrado que la mitad presentaban lesiones muy pequeñas en la sustancia blanca; descubre infartos definitivos en la sexta parte y cuadros de isquemia transitoria en un número similar. Groden observa que hay una repleción incompleta en el 21 % de los aneurismas de la circulación posterior, con un 5 % de hemorragias después del tratamiento y complicaciones permanentes en el 17 % (6, 8).

**Coste-beneficio.**—El procedimiento quirúrgico es mucho más económico, al menos en nuestro medio. El coste de la oclusión del cuello aneurismático, mediante un clip en el cuello, es de 300 euros. El coste del material para embolización es de 9.000 euros. La cirugía es 20 veces más barata que la embolización. Sin embargo, este mejor aprovechamiento de recursos debe decirlo la sociedad, debidamente asesorada, no el médico, porque puede coartar la autonomía del paciente.

## CASUÍSTICA PERSONAL

He operado 416 pacientes con aneurismas, con una mortalidad postquirúrgica del 3,1 % y una morbilidad del 7,6 %.

Entre los pacientes intervenidos por un aneurisma de la arteria comunicante anterior, hemos encontrado cuatro casos que se quejaban de falta de concentración o, según el propio paciente o su familia, de falta de iniciativa. En estos cuatro casos se observó una zona hipodensa en la región del núcleo caudado, debido a isquemia, tal vez por lesión de la arteria de Heubner, cuyo origen es bastante variable (Fig. 1). Este tipo de complicación no lo he visto descrito en la literatura, tal vez porque los estudios con TAC en el postoperatorio no eran frecuentes y era difícil detectar esta lesión isquémica, o bien porque no se juzgaba oportuno realizar una angiografía de control, por el riesgo añadido y la dificultad de ver dicha arte-

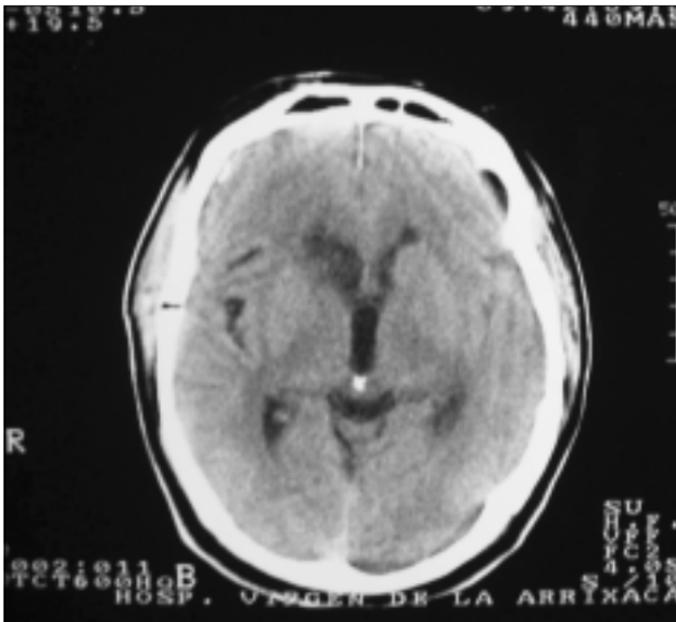


FIG. 1. TAC postoperatorio de un aneurisma de la comunicante anterior. Infarto en la región del núcleo caudado.

ria recurrente. Los cambios psíquicos podrían ser similares a los detectados en las leucotomías subcaudadas, practicadas en los casos de neurosis obsesivas o con depresión muy grave. Nunca se observó ningún tipo de distonía, como podría suponerse si se relaciona la lesión del núcleo caudado con la corea de Huntington.

## CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO DE ANEURISMAS

1. El tratamiento actual de los aneurismas se decanta a favor de la terapia endovascular (2, 10, 25).
2. A menor experiencia de los neurocirujanos, los resultados serán peores, incluso en aquellos especialistas que tengan particular dedicación a este campo.
3. La terapia endovascular plantea problemas en algunos tipos de aneurismas, en especial en aquellos que tienen un cuello ancho o producen un efecto expansivo (26).
4. Estos casos «difíciles», por su localización, tamaño grande o por la anchura del cuello, quedarán en manos de neurocirujanos, con poca experiencia en este tipo de cirugía cerebral. La postura ló-

gica sería reunir todos los aneurismas cerebrales en unos pocos Centros, donde el número de intervenciones anuales permitiera mantener la destreza neuroquirúrgica adecuada, al concentrar todos los casos de cirugía —por lo general bastante delicada— en unos pocos neurocirujanos con atención preferente a la neurocirugía vascular.

Por otro lado, el traslado de estos enfermos tiene bastante riesgo, por la posibilidad de que se produzca una nueva hemorragia, incluso aunque el viaje se realice con gran rapidez. Tal vez, se podría optar por hacer una embolización inicial de este tipo de aneurismas muy complejos, para disminuir el riesgo de hemorragia y facilitar el transporte a otro hospital con gran volumen de esta clase de pacientes.

En cualquier caso, tanto la embolización como la cirugía de los aneurismas deberían estar disponibles en cada Centro de Neurociencias. La decisión debería basarse en la experiencia de la persona responsable de la terapia endovascular y del neurocirujano experto en cirugía vascular, teniendo en cuenta los resultados de cada Centro, no sólo los datos estadísticos obtenidos de la bibliografía.

El protagonista es el paciente y en su beneficio debe aparcarse cualquier postura excluyente: lacirugía es imprescindible en muchos casos:

**Cirugía imprescindible.**—A) Los aneurismas puede sangrar en el parénquima cerebral y dar lugar a hematomas. Éstos requieren la evacuación urgente en muchos casos. B) En las hemorragias subaracnoideas es frecuente la aparición de una hidrocefalia, que precisa una solución quirúrgica. C) Ciertos aneurismas no se ocluyen en su totalidad con la embolización repetida y necesitarán un tratamiento quirúrgico complementario (24).

### **Malformaciones arterio-venosas (MAV). (Angiomas). Tercer dilema**

Su incidencia es menor; la décima parte de la frecuencia de aneurismas con presentación clínica. Entre las consecuencias clínicas de una malformación arterio-venosa, la más grave es la hemorragia intracerebral. Si una persona tuviera sólo crisis comiciales, como consecuencia de la malformación, que fueran controlables con medicación anticonvulsivante, se debería elegir una postura conservadora. Lo mismo podría aplicarse a una cefalea, causadas por di-

cha MAV, que se calmara con los analgésicos habituales u otros fármacos específicos. (En el caso de demencia por isquemia regional crónica, la disyuntiva se inclinaría por un tratamiento de embolización o cirugía).

El **riesgo de hemorragia** es de un 2-3 % anual, acumulable. Es decir, una persona joven, con una larga expectativa de vida, tiene un riesgo alto, que puede llegar al 80-90 %. Por lo tanto, cualquier riesgo de morbimortalidad, derivado del tratamiento, sería inferior al riesgo de sufrir una hemorragia, con las graves secuelas subsiguientes. (El riesgo de hemorragia es algo mayor en personas de edad avanzada). En este dilema, hay que elegir entre operar o tratar los síntomas con medicación anticonvulsivante o con antiálgicos para la cefalea o bien optar por un tratamiento agresivo. Para disminuir el riesgo de hemorragia se contemplan tres tipos de tratamiento, que se exponen por orden cronológico de aplicación histórica:

### **1.-Cirugía con exéresis total. 2.-Embolización. 3.-Radiocirugía**

Para tomar una decisión, hay que tener en cuenta aquellos factores que influyen en el riesgo de hemorragia. El riesgo aumenta cuando: a) Hay una sola vena de drenaje (1). b) Drenaje preferente por el sistema venoso profundo. c) Estenosis o reflujo venoso. d) Relación de arterias aferentes y venas. (Mayor riesgo si predominan las arterias). e) Presencia de un aneurisma asociado (21).

#### **Cirugía.**

Para valorar el riesgo de secuelas quirúrgicas, tanto de mortalidad como de morbilidad, Spetzler (36) propuso una tabla, en la cual se valora el tamaño de la malformación, su localización en un área elocuente y el drenaje venoso profundo:

Tamaño: Inferior a 3 cm: 1 punto. Entre 3 y 6 cm: 2 puntos. Más de 6 cm: 3 puntos

Área elocuente: (Matora, Broca, hipotálamo, tronco): 1 punto

Drenaje venoso: Superficial 0 puntos. Profundo 1.

Es obvio que, cuanto más alta sea la puntuación, mayor será el riesgo de morbimortalidad. Si se le ofrece al paciente la elección de estos tres caminos de tratamiento, elegirá el menos agresivo, al menos de forma teórica. Si se le dice que la radiocirugía no lleva

consigo el derramamiento de una sola gota de sangre y que el tratamiento se puede hacer en una sesión, se va a inclinar por este procedimiento. Por el contrario, si se le ofrece la posibilidad de una intervención quirúrgica, en la cual hay que inducir una anestesia general y hacer una craneotomía para extirpar la malformación, el rechazo a esta técnica está casi asegurado.

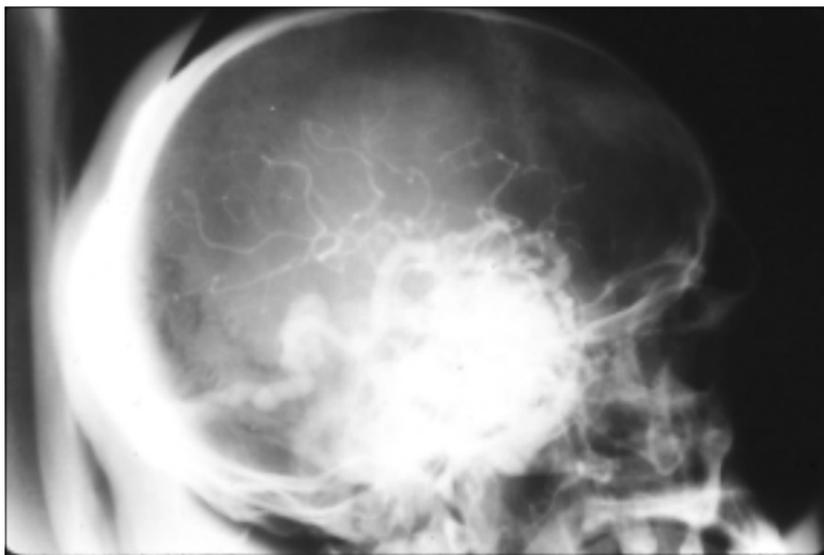


FIG. 2. Malformación arteriovenosa temporal.

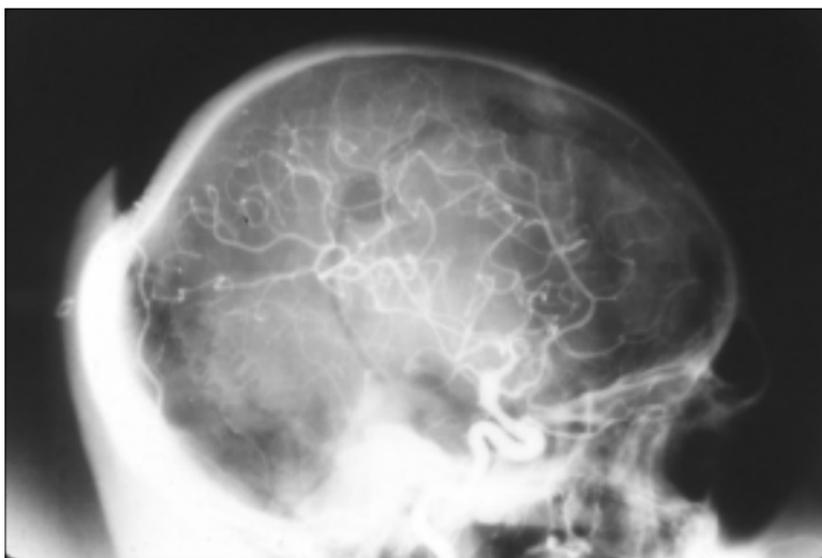


FIG. 3. El mismo enfermo después de la operación.

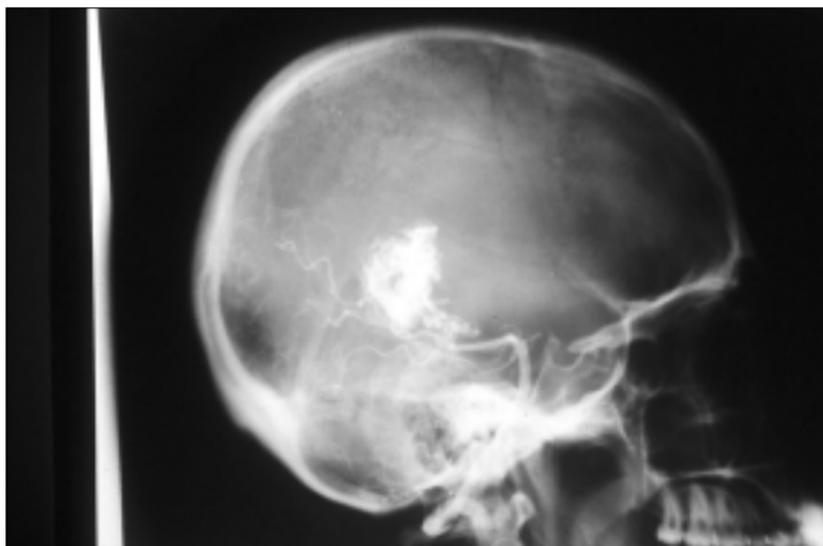


FIG. 4.

Un procedimiento intermedio es la embolización, técnica agresiva, aunque menos que la cirugía, pero menos eficaz. Estos tratamientos pueden recomendarse como actos terapéuticos únicos o bien como complementarios: a) Cirugía única; b) embolización y cirugía c) radiocirugía (en malformaciones cuyo diámetro sea inferior a 3 cm), d) embolización y radiocirugía.

## CIRUGÍA

**Ventajas de la cirugía:** La ventaja de la cirugía es que resuelve el problema de una manera radical, en un solo acto. La malformación se extirpa en su totalidad y no suele haber nuevas hemorragias (29, 32) (Figs. 2, 3, 4, 5 y 6).

Yasargil y Sundt publicaron grandes casuísticas del tratamiento quirúrgico de las MAV, con los siguientes resultados:

	<u>Yasargil (39)</u>	<u>Sundt (37)</u>
Mortalidad	0,8 %	0 (3 % en casos graves)
Nuevas hemorragias	0	0
Déficit neurológico	5 %	4,4 %

Teniendo en cuenta el grado de Spetzler, el déficit postoperatorio es del cero por ciento para los dos primeros grados. El déficit

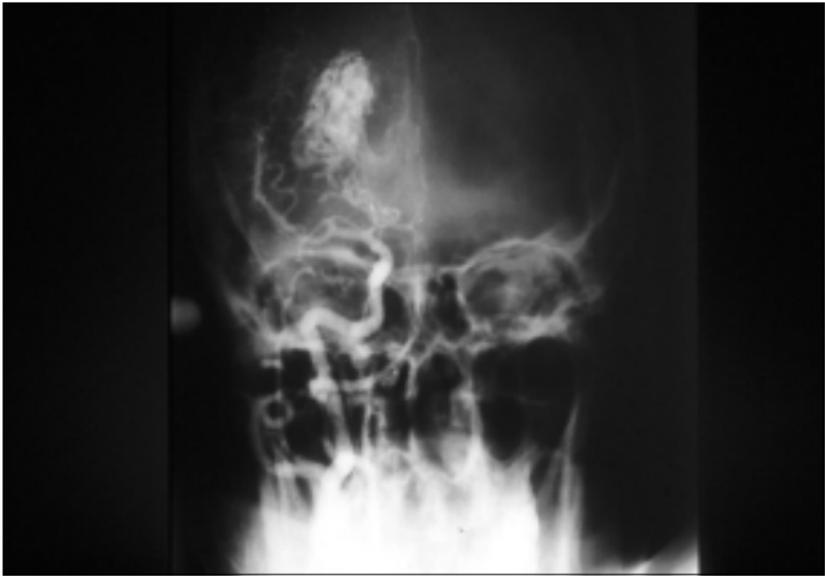


FIG. 5. Angiografía de una MAV occipital.

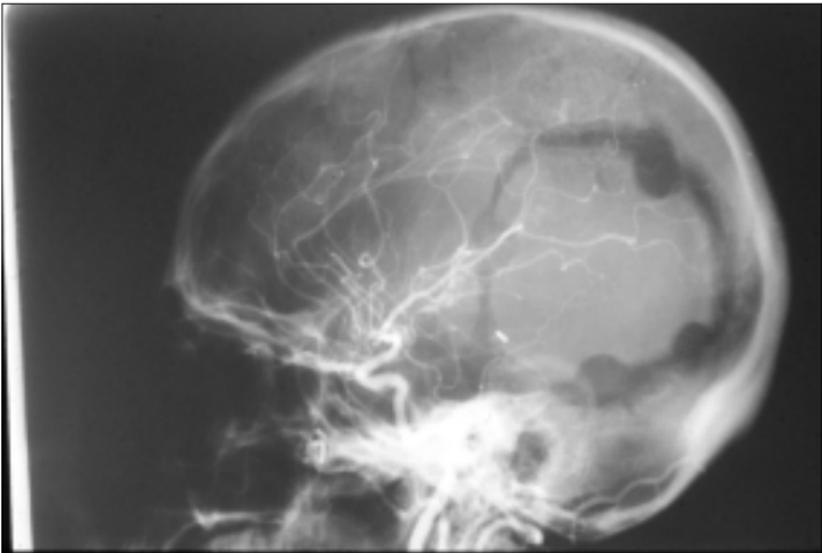


FIG. 6. Angiografía postoperatoria.

se concentra en los que suman los 5 puntos. La indicación de cirugía tiene sus límites: No es aconsejable en malformaciones profundas o de difícil acceso.

**Inconvenientes:** Como el paciente está anestesiado, no es fácil



FIG. 7. Localización área postrolándico con potenciales evocados.

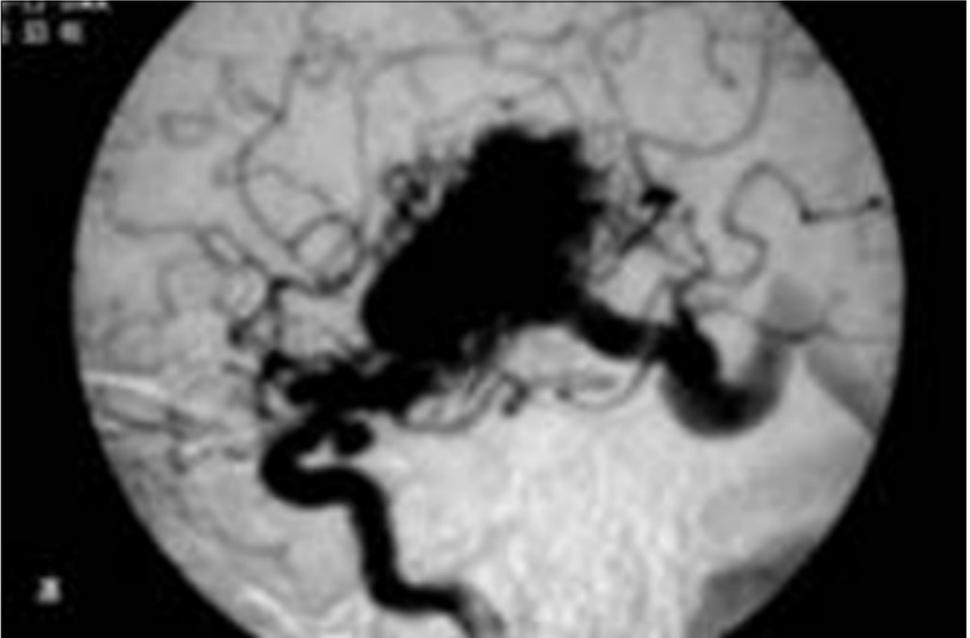


FIG. 8. Angioma silviano. Inicial.

valorar las posibles secuelas cuando se opera cerca de zonas eloquentes (área de Broca y zona rolándica). La utilización de potenciales evocados durante la operación nos puede orientar sobre la localización de la zona rolándica (Fig. 7). La estimulación cortical también sirve para la delimitación de estas zonas motoras y de lenguaje. Un fenómeno postoperatorio que puede aparecer es un cuadro de ingurgitación vascular y edema importante, por falta de adaptación de las arterias aferentes a los cambios hemodinámicas que se producen al extirpar los vasos de malformación.

## EMBOLIZACIÓN

**Ventajas:** Puede realizarse sin anestesia general y en varias sesiones, para valorar el efecto de la oclusión de las ramas aferentes.

**Inconvenientes:** Es preciso tener en cuenta los resultados de la misma. Una malformación embolizada, donde persista parte del nido de la misma sin ocluir, tiene el mismo riesgo de hemorragia que si no se hubiera tratado. Los resultados de obliteración total son menos espectaculares de lo que parece (7, 38).

Obliteración total	15 %
Nuevas hemorragias	5 %

Por ello, la embolización no está justificada en muchos casos, ya que sólo es resolutive en un 15 % de los pacientes. Sin embargo, puede ser muy útil como primer paso para la cirugía, porque facilita la hemostasia durante la intervención al disminuir el número de ramas aferentes.

**Riesgos de la embolización.**—La embolización no es una técnica inocua, aunque parezca poco agresiva. Presenta las siguientes complicaciones (4):

Riesgo de mortalidad	2-3 %
« de déficit grave	1,5 %
Riesgo de déficit moderado	9 %
Riesgo de hemorragia postembolización	7 %
Riesgo de crisis comiciales nuevas	3 %

Cuando no se consigue una obliteración total, el riesgo de nuevas hemorragias persiste, en un porcentaje similar a las malformaciones no tratadas.

## RADIOCIRUGÍA

Hay un tamaño límite para que una MAV pueda ser tratada con radiocirugía. Dicho límite son los 3 cm de diámetro. En los tratamientos con radiocirugía, la oclusión total, cuando se consigue, no suele producirse hasta los 3-4 años. A lo largo de este tiempo, el paciente queda expuesto a nuevos episodios de hemorragia, especialmente en los dos años primeros. Para valorar los efectos de la radiocirugía han de tenerse en cuenta estos hechos:

a) Riesgo de hemorragia hasta que se consigue la obliteración total.

b) Valoración del método de control: angiografía (RM y TAC menos valor)

c) Complicaciones postradiación.

La valoración de la oclusión total con RM induce a falsos resultados positivos. Es preciso hacer angiografía de control y tener en cuenta que, incluso al cabo de varios años, la MAV puede revascularizarse, especialmente en niños y personas jóvenes (17, 19).

Criterios de valoración: Oclusión total: Lundsford 80 %.-Kurita: 41 %. Steinert: 81% (ninguna, si es mayor de 3 cm). Friedman: 81 %.

### **Embolización y radiocirugía. Riesgo de nueva hemorragia**

El riesgo es importante, según estos autores.

Pollock (27): 7,7 %; Friedman (7): 12 %.

Puede observarse que el riesgo de nueva hemorragia es bastante alto en aquellos pacientes sometidos a tratamiento mixto, aparentemente no agresivo, al menos hasta que no se consigue la obliteración total, que tarda en conseguirse unos 3-4 años, como antes se dijo (17).

### **Complicaciones postradiación. Riesgo de radionecrosis**

A pesar de que la radiocirugía no está exenta de complicaciones, en la actualidad el número de tratamientos con radiocirugía supera a la microcirugía.

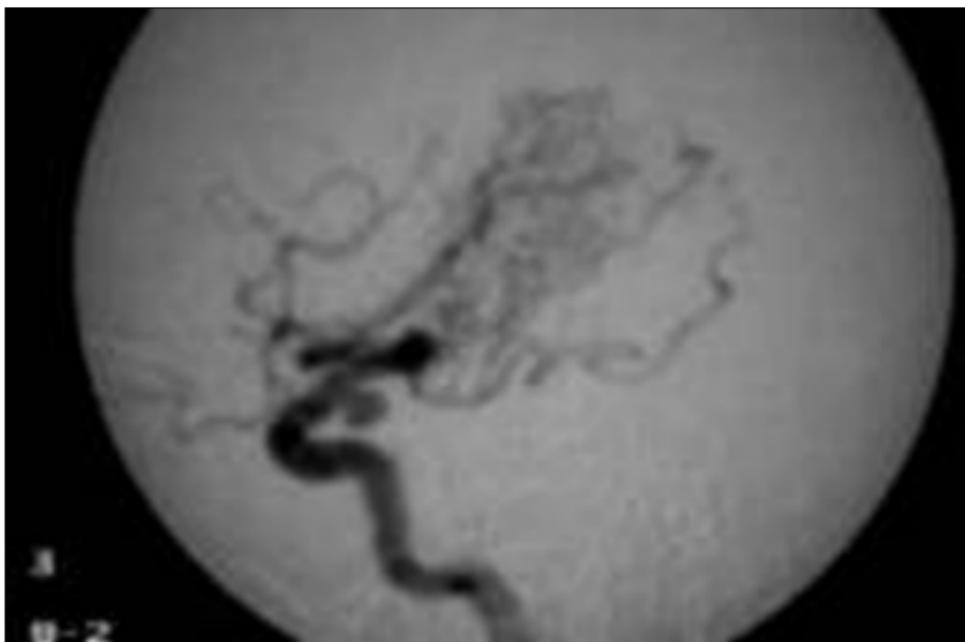


FIG. 9. Postembolización.

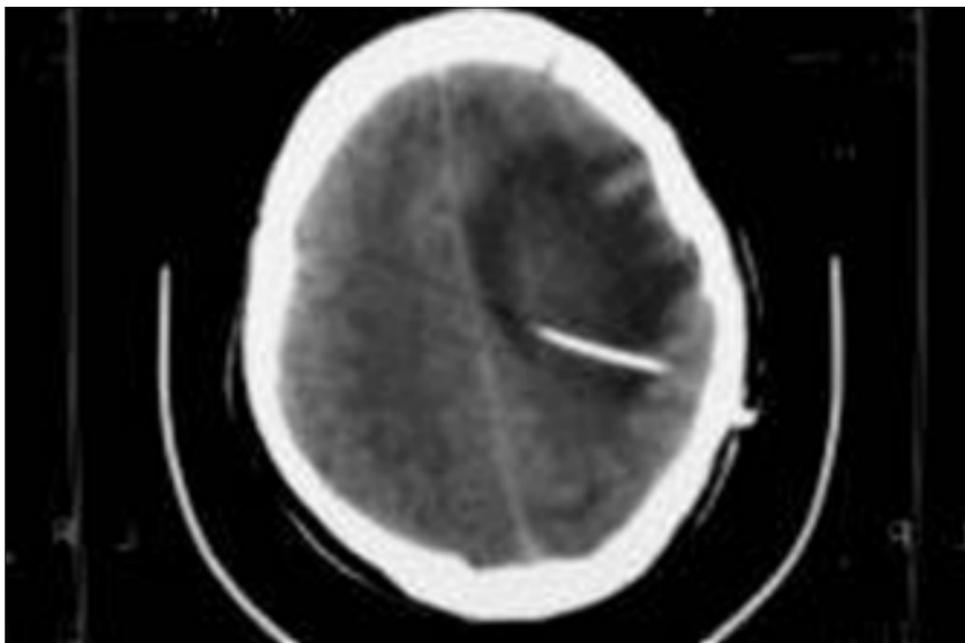


FIG. 10.

Microcirugía: (Yasargil, Drake, Stein, Speztler, Heros): Suman 2.500 casos en bastantes años.

Radiocirugía: (Steinert, Forster, Kjellberg, Lundsford).- Suman más de 6.000.

No hay duda de lo convincente que resulta la radiocirugía, que no necesita hacer un corte en la piel, frente a la craneotomía que se precisa para la microcirugía. Es muy probable que la radiocirugía esté justificada en MAV profundas o de difícil acceso quirúrgico (16). El riesgo de pasar cuatro años, con la inseguridad de sufrir una hemorragia, es innecesario en la mayoría de las malformaciones arteriovenosas. De nuevo se plantea la necesidad de una buena coordinación entre las distintas Unidades. Un paciente puede ser operado directamente, como tratamiento inicial y único. Algunas MAV pueden embolizarse primero y luego operarse. En las MAV de difícil acceso se puede embolizar en la fase inicial y luego dar radiocirugía, si queda un pequeño resto. Hay dos factores que limitan el tratamiento con radiocirugía: El volumen de la malformación y, como corolario, la dosis necesaria para conseguir la obstrucción total. A mayor volumen, menos posibilidades de cierre, salvo que se administre una dosis tan alta que la radionecrosis sea una consecuencia ineludible y, de tal grado, que resulta inaceptable.

La radiocirugía no está exenta de riesgo, como se puede observar en este caso (Figs. 8, 9 y 10). Se trata de una MAV profunda, que se emboliza. No se consigue la obliteración por completo. Se le trata con radiocirugía y, al cabo de unos meses, desarrolla un cuadro de hemiparesia progresiva, hasta llegar a la hemiplejia total. La RM (Fig. 10) muestra la causa del déficit. El riesgo de secuelas graves debidas a la radioterapia, sea con «gamma-knife» o con acelerador lineal no es despreciable, como se ha podido observar. Se presenta en un 2 a un 7 %. La presencia de quistes postradiación es desconocida, al menos la de los quistes sintomáticos (28).

### **Valoración del resultado por imagen**

La angiografía ha sido siempre la prueba de control ideal, «el patrón oro», para comprobar que una MAV se ha cerrado por completo. En ocasiones, se utiliza sólo la RM y se ha demostrado que no es suficiente garantía. La presencia de una vena de drenaje precoz indica que persiste parte del nido de la malformación. Dicha persis-

tencia es un riesgo; completar el tratamiento con un segundo procedimiento de radioterapia aumenta las probabilidades de radionecrosis. Otro factor a tener en cuenta es el tiempo de garantía de la oclusión de la MAV tratada con radiocirugía. La angiografía negativa no siempre es fiable (34). Tampoco es un signo seguro que parezca se ha ocluido por completo, puesto que hay un riesgo de hemorragia, en torno al 0,3 %, sobre todo si dichas MAV, aparentemente obliteradas, se realzan con contraste en la TAC o RM (34). En general, el riesgo de recanalización persiste a lo largo de los años, mayormente en niños y jóvenes, como se ha dicho más arriba.

### Conclusiones del tratamiento de las MAV

- a) Es necesaria una visión conjunta del problema.
- b) La cirugía sigue teniendo un papel preeminente (29).
- c) En MVA grandes se puede embolizar, como primer paso.
- d) En MAV pequeñas, si son profundas, puede ser recomendable la radiocirugía.

**En resumen, el protagonismo médico debe subordinarse al interés y protagonismo del paciente, tanto en los aneurismas como en las malformaciones arterio-venosas.**

### BIBLIOGRAFÍA

1. ALBERT, P.; SALGADO, H.: «A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to hemorrhagic risks and size of the lesion». *Acta Neurochirurgica* 103: 30-34, 1990.
2. AUSSMAN, J.I.: «The death of cerebral aneurysm surgery». *Surg. Neurol.* 56: 348. 2001.
3. BARDACH, N.S.; ZHAO, S.; GRESS, D.R., *et al.*: «Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at Californian hospitals». *Stroke* 33: 1851-1856, 2002.
4. BERENSTEIN, A.: «Cerebral arteriovenous malformations». *AJNR.* 11: 220, 1990. Abstract.
5. BYRNE, J.V. *et al.*: «Five year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding». *J. Neurosurg.* 90: 656-663, 1999.
6. FRIEDMAN, A.J.; NICHOLS, D.A.; MEYER, F.B. *et al.*: «Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of 10-Year single-center experience». *A.J. Neurorad.* 24: 526-533, 2003.

7. FRIEDMAN, W.A. *et al.*: «Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery». *Neurosurgery*. 52: 296-308, 2003.
8. GRODEN, D.; KREMER, C.; REGELSBERGER, J. *et al.*: «Comparison of operative and endovascular treatment of anterior circulation aneurysms in patients in poor grades». *Neuroradiology* 43: 778-783, 2001.
9. HEFFEZ, D.S. *et al.*: «The effect of incomplete patient follow-up on the reported results of AVM radiosurgery». *Surg. Neurol.* 49: 473-484, 1998.
10. HEROS, R.C.; MORCOS, J.J.: «Cerebrovascular surgery. Past, present and future». *Neurosurgery*, 47: 1007-1033, 2000.-
11. «International Study on unruptured aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risk of surgical intervention». *New England J. Med.* 339: 1725-1733, 1998.
12. «International Subarachnoid aneurysm trial (ISAT). Collaborative Group (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2145 aneurysms: a randomized trial». *The Lancet* 360: 1267-1274, 2002.
13. «International Study: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome and risks of surgical and endovascular treatment». *Lancet* 362: 102-110, 2003.
14. JOHNSTON, S.C.; ZHAO, S.; DUDLEY, R.A., *et al.*: «Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California». *Stroke* 32: 597-605, 2001.
15. KOLE, M.K.; PELZ, D.M.; KALAPOS, P., *et al.*: «Endovascular coil embolization of intracranial aneurysms: important factors related to rates and outcomes of incomplete occlusion». *J. Neurosurg.* 102: 607-615, 2005.
16. KURITA, H. *et al.*: «Results of radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations». *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiatry*, 68: 563-570, 2000.
17. KARLSSON, B. *et al.*: «Prediction of obliteration after gamma-knife surgery for cerebral arteriovenous malformations». *Neurosurgery*, 40: 425-431, 1997.
18. VAN LINDERT, E.J.: «The influence of surgical experience on the rate of intraoperative aneurysm rupture and its impact on aneurysm treatment outcome». *Surg. Neurol.* 56: 151-8, 2001.
19. LINDQWIST, M. *et al.*: «Angiographic long-term follow-up data for arteriovenous malformations previously proven to be obliterated after gamma-knife radiosurgery». *Neurosurgery* 46: 803-810. 2000.
20. LINDSAY, K.W.: «The impact of the International Subarachnoid aneurysm treatment trial.(ISAT) in neurosurgical practice». *Acta Neurochir.* (Wien), 2003. 145: 97-99.
21. MANSMANN, U. *et al.*: «Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation». *Neurosurgery* 46: 272-281, 2000.
22. MARK, L.B.; SPENCER, D.P.: «The influence of volume on the tolerance of the brain to radiosurgery». *J. Neurosurg.* 75: 177-180, 1991.
23. MORITA, A.; KIRINO, T.; FUJIWARA, S. *et al.*: «Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan». *J. Neurosurg.* 102: 601-606, 2005.
24. OGILVY, CH.S.; HOH, B.I.; SINGER, R.J., *et al.*: «Clinical and radiographic outcome in the management of posterior circulation aneurysms by use

- of direct surgical and endovascular technique». *Neurosurgery* 51: 14-22, 2002.
25. PATHOUROS, C.C.; SASAKI, T.Y.J.; HIGASHIDA, R.T., *et al.*: «Stent-supported coil embolization: The treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudoaneurysms». *Neurosurgery* 47: 107-113, 2000.
  26. PIOTIN, M.: «Endovascular treatment of cerebral aneurysm: an in vitro study with detachable platinum coils and tricellulose acetate polymer». *Amer. J. Roentgenol.* 176(1): 235-239, 2001.
  27. POLLOCK, B.E. *et al.*: «Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations». *Neurosurgery* 38: 652-661, 1996.
  28. POLLOCK, B.F.: «Management of cysts after radiosurgery to treat intracranial arteriovenous malformations». *Neurosurgery*, 49: 259-265, 2001.
  29. PORTER, P.J. *et al.*: «Surgery versus stereotactic radiosurgery for small, operable cerebral arteriovenous malformations: a clinical and cost comparison». *Neurosurgery*, 41: 757-766, 1997.
  30. RAFTOPOULOS, CH.; GOFFETTE, P.; VAZ, G. *et al.*: «Surgical clipping may lead to better results than coil embolization Result from a series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms». *Neurosurgery* 53: 1280-1290, 2003.
  31. RORDORF, G.; BELLON, R.J.; BUDZIK, R.F. *et al.*: «Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging». *A.J.Neuroradiol.* 22: 5-10, 2001.
  32. SCHALLER, C.; SCHRAMM, J.: «Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment». *Neurosurgery*, 40: 664-674, 1997.
  33. SHANNO, G.B.; ARMONDA, R.A.; BENÍTEZ, R.P. *et al.*: «Assessment of acutely unsuccessful attempts at detachable coiling in intracranial aneurysms». *Neurosurgery*, 48: 1066-1072, 2001.
  34. SHIN, M.; KAWAHARA, N.; MARUYAMA, K. *et al.*: «Risk of hemorrhage from an arteriovenous malformation confirmed to have been obliterated an angiography after stereotactic radiosurgery». *J. Neurosurg.* 102: 842-846, 2005.
  35. SOLOMON, R.A.; MAYER, S.A.; TARMEY, J.J.: «Relationship between the volume of craniotomies for cerebral aneurysms performed at New York hospitals and inhospital mortality». *Stroke*, 27: 13-17, 1996.
  36. SPETZLER, R.M. *et al.*: «A proposed grading system for AVM». *J. Neurosurg.* 65: 473-483, 1992.
  37. SUNDT, T.M. Jr. *et al.*: «Surgery for supratentorial arteriovenous malformations». *Clin. Neurosurg.* 1991, 37: 49-115 (Williams & Wilkins. Baltimore).
  38. YAMAMOTO, M. *et al.*: «Gamma-knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up. Results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation». *Neurosurgery.* 38: 906-914, 1996.
  39. YASARGIL, M.G.: *Microneurosurgery IIIB*. G.Thieme Verlag Pub. Stuttgart, 1988.

## INTERVENCIÓN DEL PROF. JIMÉNEZ COLLADO

Primero agradecer y felicitar al Prof. Poza, que es mi actual presidente de la Real Academia de Medicina de Murcia, puesto que yo entré como Académico de Número en esa Academia hace más de treinta años. Quiero agradecerle que nos haya dado esta magnífica lección, que nos muestra una experiencia y un saber en este terreno que conocíamos ya hace mucho tiempo.

Mi aportación en este sentido es la siguiente; cuando hemos hablado del desarrollo de la vasculación del encéfalo, nos hemos encontrado con un hecho que es muy frecuente, la presencia de atipias vasculares. Nosotros nos encontramos prácticamente en la sala de disección con la presencia de la arteria trigeminal y nos encontramos con una frecuencia muy alta también de la arteria hipoglosa. Esto lo encontramos en las disecciones en las que se hacen unas hemolizaciones con sustancias radioopacas y se hace luego una macrodisección. La sistematización en el desarrollo de los vasos del encéfalo es un problema que es enormemente complejo; hay que tener en cuenta que son dos arterias, la arteria oftálmica que tenemos en este momento es la séptima arteria que se ha desarrollado porque las seis anteriores han desaparecido y restos de las mismas dan una serie de presencias que son atipias. Hace escasamente cinco meses, en Montpellier, tuvimos una intervención sobre la sistematización vascular en el encéfalo y allí se creó un criterio que era separar lo que es atipia y lo que es malformación; por atipia se considera que es la persistencia de una fase o un rasgo embrionario, mientras la malformación es la alteración del patrón del desarrollo.

¿Por qué se hizo esta reunión? Porque los neurocirujanos consideraban que los aneurismas eran mucho más frecuentes en aquellas áreas vasculares de persistencia de atipias que en aquellas que se habían desarrollado normalmente; por eso, el mayor porcentaje correspondía a los vasos de la circulación anterior y circulación media, más que la circulación posterior, que tiene una sistematización. Es evidente que las arterias hipotalámicas y las arterias temporales son más habituales porque dependen principalmente de este territorio.

La pregunta que te hago es la siguiente: ¿los aneurismas que tú ves en la clínica son más frecuentes en aquellos vasos que son persistentes en un desarrollo anormal que en los vasos que son normales?



**EL VIAJE DE *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*  
DESDE LA AMEBA HASTA EL MACROFRAGO.  
REFLEXIONES SOBRE LA MAYOR EPIDEMIA  
DE LA ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO**

***THE JOURNEY OF LEGIONELLA PNEUMOPHILA  
FROM AMOEBAE TO MACROPHAGE.  
REFLECTIONS ON THE LARGEST OUTBREAK  
OF LEGIONNAIRE'S DISEASE***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL SEGOVIA HERNÁNDEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
de Murcia

## **Resumen**

*Legionella*, el agente causal de la enfermedad del legionario (EL), puede sobrevivir y crecer dentro de las amebas. Las amebas de vida libre pueden desempeñar un importante papel en la selección de caracteres virulentos y en la adaptación para sobrevivir en el interior de los macrófagos, y son un reservorio importante de *Legionella*. Estas amebas pueden actuar como caballos de Troya llevando las bacterias escondidas hasta los ambientes humanos. La epidemia de EL que ocurrió en Murcia en julio de 2001, la mayor epidemia publicada, proporcionó una oportunidad única para mejorar el conocimiento de esta enfermedad.

## **Abstract**

*Legionella*, the causative agent of legionnaire's disease (LD), can survive and grow in amoebic cells. Free-living amoebae may play a role in the selection of virulence traits and in adaptation to survival in macrophages, and represent an important reservoir of *Legionella*. These amoebae may act as a Trojan horse bringing hidden bacteria within the human environments. The community outbreak of LD that occurred in Murcia in July 2001, the largest such outbreak ever reported, afforded an unusual opportunity to improve the knowledge of this disease.

## INTRODUCCIÓN

La historia de las legionelas comienza en 1976 en los Estados Unidos en el estado de Pennsylvania. Durante la celebración de un congreso de excombatientes de la "Legión Americana", que se celebraba en un hotel de la ciudad de Philadelphia, enfermaron de neumonía más de 300 asistentes al mencionado congreso, y se registraron 34 fallecimientos. Tras el estudio epidemiológico y microbiológico, los científicos del Centro de Control de Enfermedades Infecciosas en Atlanta, aislaron el microorganismo causante del brote al que denominaron *Legionella pneumophila*(1). Mediante estudios retrospectivos, analizando suero de varios pacientes que habían padecido cuadros similares en el pasado, se demostró que otros brotes epidémicos que habían sucedido en otros lugares del mundo, habían sido producidos por esta bacteria. A esta neumonía producida por este microorganismo se le denominó enfermedad del legionario. Desde entonces se han venido produciendo en el mundo diversos brotes de la enfermedad del legionario y múltiples casos esporádicos. Muchos de los brotes se han asociado al desarrollo de las legionelas en las llamadas torres de refrigeración que los sistemas de aire acondicionado de los grandes inmuebles tienen generalmente situados en sus azoteas. En otras ocasiones la enfermedad del legionario se ha adquirido en el ámbito hospitalario, por contaminación de respiradores. Actualmente la enfermedad del legionario está considerada como una enfermedad emergente ya que cada año se incrementan los casos de esta enfermedad (2). Sin embargo, según todos los estudios, la incidencia de la legionelosis sigue estando subestimada ya que muchos procesos neumónicos que pueden estar producidos por *Legionella* no se diagnostican etiológicamente (3). Veinticinco años más tarde desde que se descubrió *Legionella pneumophila* tuvo lugar en España, concretamente en Murcia, la mayor epidemia de la historia afectando a más de 600 personas y provocando 5 fallecimientos.

### ¿QUÉ SON LAS LEGIONELAS? (BIOLOGÍA)

Las legionelas son bacterias que se clasifican en la familia *Legionellaceae* y género *Legionella*, del que se conocen más de 40 especies. Sin embargo, más del 90% de los casos clínicos de legione-

losis son producidos por la especie *L. pneumophila*. Las legionelas se agrupan en 64 serogrupos, y estos a su vez se dividen en serotipos y subtipos (4).

Morfológicamente es un bacilo gramnegativo, pleomórfico, de un tamaño de 0,3-0,9 micras de ancho por 2-20 micras de longitud. Carecen de cápsula y esporas, y son móviles gracias a un flagelo polar.

En cuanto a su fisiología, *Legionella* es un microorganismo aerobio, de difícil crecimiento en el laboratorio, exigente en cuanto a nutrientes, y que necesita medios especiales que contengan taponnes y sustancias detoxificadoras.

### ¿DE DÓNDE VIENEN LAS LEGIONELAS? (ECOLOGÍA)

Las epidemias mas importantes de enfermedad del legionario que se han producido en el mundo han tenido como causa probable de contagio legionelas esparcidas por aerosoles a partir de una torre de refrigeración. En estas instalaciones las legionelas proliferan e infectan a las personas que se encuentran próximas por la inhalación de los aerosoles contaminados. Pero sobre este punto surgen muchas preguntas: ¿De donde vienen las legionelas?, ¿Cómo llegan las legionelas desde su hábitat natural al hombre de la ciudad?

Las legionelas prácticamente se encuentran en cualquier hábitat acuático, desde los arroyos de montaña hasta las aguas termales. Sin embargo, las legionelas en su hábitat natural se encuentran en escasa concentración, son poco virulentas, y son contados los casos de infección humana a partir de un reservorio natural de legionelas. Solamente se han descrito casos de legionelosis asociados a las aguas termales (5). Desde este hábitat inofensivo, las legionelas llegan en pequeñas cantidades a las ciudades, generalmente a través de la red de distribución de agua potable. Aquí las legionelas van a alcanzar tanques y depósitos de agua. Es en este nuevo hábitat artificial creado por el hombre el lugar donde las legionelas proliferan e incrementan su virulencia (6). Sin embargo, resulta paradójico admitir que un microorganismo, tan difícil de crecer en el laboratorio, pueda resistir los procesos de tratamiento de la red de agua potable, y aún es más difícil de creer que pueda multiplicarse en un ambiente tan hostil como es el de una torre de refrigeración, sometido a grandes variaciones de temperatura. Asimismo es extra-

ño que una bacteria pueda mantenerse en este hábitat viva y virulenta durante meses, a pesar de los tratamientos biocidas que se aplican a este tipo de instalaciones. Este sorprendente hecho es posible gracias a la acción simbiótica de otros microorganismos acuáticos que le aportan protección y nutrientes. Entre estos microorganismos acuáticos, **las amebas**, tienen un papel fundamental en la proliferación de las legionelas y en la adquisición por parte de estos microorganismos de factores de virulencia (7).

Las legionelas en el medio acuático son fagocitadas por amebas. Una vez formado el fagosoma, este se rodea de ribosomas y no se produce la fusión fagosoma-lisosoma. Las legionelas comienzan entonces a multiplicarse. Posteriormente, se rompe el protozoo y las legionelas salen al agua donde serán fagocitadas por otras amebas (8). Este ciclo rememora totalmente al que sucederá posteriormente en el macrófago del humano infectado. Las legionelas que salen de una ameba tienen incrementada su virulencia con respecto a las que se multiplican extracelularmente. El paso por las amebas activa una serie de genes reguladores que producen moléculas que le sirven a las legionelas para poder sobrevivir en ambientes hostiles. Así, se sabe que *L. pneumophila* tras multiplicarse en amebas tiene mayor capacidad para resistir la presión osmótica, los biocidas y los antibióticos (9). Asimismo, las legionelas sobreviven en los quistes que forman las amebas, estando así protegidas del cloro y otros desinfectantes. Estas bacterias que han salido de las amebas son más móviles que las que se multiplican solo en el agua, tienen mayor capacidad infectiva, y son mucho más eficientes a la hora de sobrevivir en el macrófago evadiendo la fusión fagosoma lisosoma (10).

### ¿QUÉ OCURRE CUANDO LAS LEGIONELAS LLEGAN AL MACRÓFAGO? (PATOGENESIS)

Las legionelas producen dos cuadros clínicos diferentes: la ya mencionada enfermedad del legionario, una neumonía con sintomatología típica o atípica, y la **fiebre de Pontiac**, un cuadro pseudo-gripal sin neumonía y autolimitado.

Las legionelas generalmente entran al tracto respiratorio por inhalación de aerosoles contaminados. Más raramente pueden entrar por aspiración, y, de forma muy excepcional, pueden llegar al pulmón por diseminación hematogena desde otros focos. Como ocurre

con otros patógenos respiratorios, las legionelas tienen su principal barrera en los cilios del epitelio del tracto respiratorio superior. Una vez alcanzados los alvéolos, las legionelas son fagocitadas por los macrófagos alveolares. El evento fundamental de la evolución de la infección por *L. pneumophila* es su capacidad para sobrevivir en el macrófago. Las legionelas, tras ser captadas por un pseudópodo, son integradas en una vacuola especial rodeada de ribosomas, este fagosoma no se fusiona con los lisosomas, evitando así los mecanismos microbicidas de estos (11). Posteriormente, y gracias a unos procesos complejos en los que se ven implicados diversos factores celulares, las legionelas se multiplican hasta que rompen al macrófago, quedando libres para penetrar en nuevas células fagocíticas. En definitiva, un proceso idéntico al que ocurre en las amebas.

Una vez alcanzados los alvéolos, los macrófagos pueden ser, o no, capaces de destruir a las legionelas, y esto depende del estado inmunológico del paciente y de la virulencia de la bacteria. En cuanto a la inmunidad, la respuesta celular tipo TH1, con la producción de interleukina 2, interferón gamma y el factor de necrosis tumoral, es la principal línea defensiva (4).

Por su parte *L. pneumophila* presenta múltiples factores de virulencia. La proteína MIP (Macrophage infectivity protein) es el más importante de ellos. Es importante recordar que la virulencia es una manifestación fenotípica y que depende de la activación de los genes que regulan la expresión de los factores de virulencia. Así pues aquellas legionelas que han pasado previamente por las amebas estarán en mejores condiciones para alcanzar los alvéolos y multiplicarse en el macrófago (4).

## LA MAYOR EPIDEMIA DE ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO DE LA HISTORIA (MURCIA 2001).

Las legionelas realizan frecuentemente el viaje desde sus hábitats naturales a otros artificiales situados en las ciudades. Un viaje desde las amebas a los macrófagos alveolares. Puntualmente aparecen brotes epidémicos en distintos lugares del mundo. A veces como infecciones nosocomiales, y otras veces como epidemias comunitarias. En Murcia en Julio de 2001 sucedió la mayor epidemia de la enfermedad del legionario reportada en la literatura hasta la fecha.

Un brote epidémico con más de 600 casos de neumonía se de-

teció en los hospitales de Murcia entre el 26 de junio y el 19 de julio de 2001. De estos 600 casos en alrededor de 400 se confirmó que el agente etiológico era *L. pneumophila* serogrupo 1 (Fig. 1) (12).

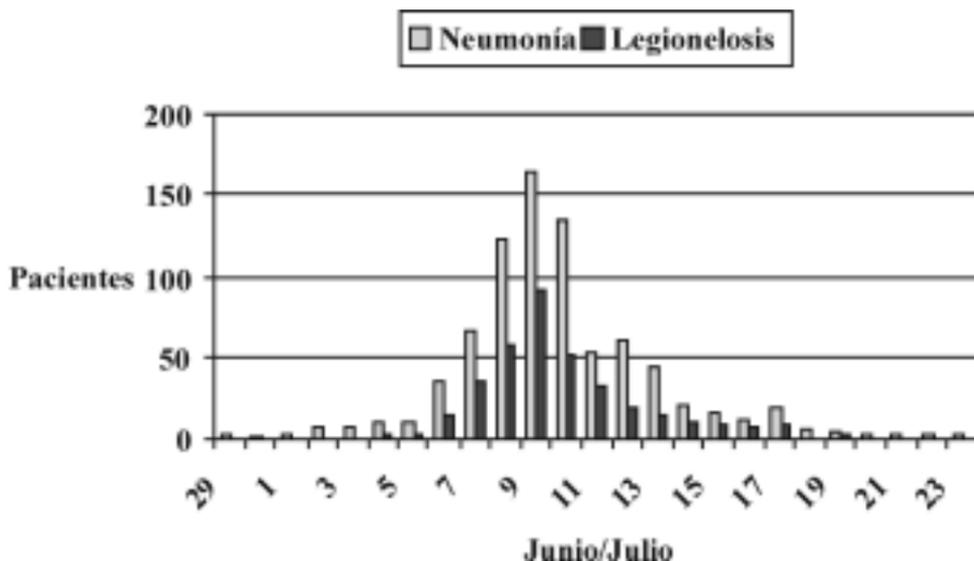


FIG. 1. Casos de neumonía y legionelosis atendidos en los hospitales de Murcia en julio de 2001.

El estudio epidemiológico demostró que el foco de la infección estaba situado en la zona norte de la ciudad. Sin embargo 4 posibles focos de infección se detectaron en el área: los edificios CC, CP y HM y el jardín JP. Por lo tanto para poder delimitar aun más la fuente de infección, se realizó un estudio de casos y controles. Dicho estudio se hizo con 85 pacientes con enfermedad del legionario confirmada microbiológicamente y que vivían fuera de la ciudad, y 170 controles también con domicilio fuera de la ciudad. Se comprobó que existía una fuerte correlación estadística entre visitar la ciudad y adquirir la enfermedad. La zona de exposición, definida como un radio de 200 metros en torno al edificio HM estaba significativamente asociada con la adquisición de la enfermedad en los 8 modelos de análisis multivariante empleados. Así la probabilidad del adquirir la enfermedad del legionario era de 5-11 veces superior en las personas que habían pasado en la zona de 200 metros en torno al edificio HM independientemente del número de veces que hubiesen pasado por otras zonas de la ciudad (12).

Por su parte el estudio de microbiología ambiental llevado a cabo permitió recuperar un número elevado de aislamientos de *Legionella* spp en diversas instalaciones de la ciudad. De todas estas cepas, 22 se correspondían con *Legionella pneumophila* serogrupo 1 serotipo Pontiac El mismo agente etiológico hallado en los pacientes. Sin embargo el pertenecer a la misma especie, serogrupo y serotipo no permite establecer la identidad genética con las cepas aisladas en los pacientes. El análisis molecular llevado a cabo mediante PFGE-*Sfi*I (Fig. 2) y AP-PCR solo mostró identidad con la cepa aislada en una de las torres de refrigeración del edificio HM. Lo cual confirmaba los datos del estudio epidemiológico.

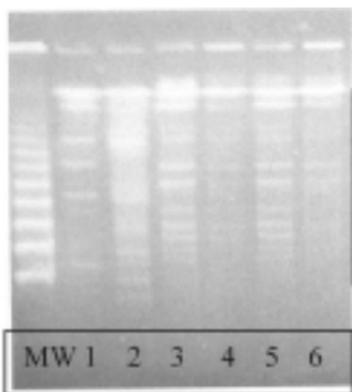


Fig. 2 Electroforesis en campo de pulsos del genoma digerido con el enzima *Sfi* I de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 aisladas de los pacientes (calles 4, 5 y 6) y las muestras ambientales aisladas en edificios CC (calle 1), CP (calle 2) y HM (calle 3). MW marcadores de peso molecular.

## EL ANTÍGENO DE ORINA PARA EL DIAGNÓSTICO Y LAS NUEVAS QUINOLONAS EN EL TRATAMIENTO

La mayoría de los datos que se encuentran en la literatura sobre las legionelosis son de casos esporádicos, y resulta difícil sacar conclusiones sobre la validez de los nuevos métodos diagnósticos y la eficacia terapéutica de los nuevos antimicrobianos hoy existentes. Las inusuales características de la epidemia de enfermedad del legionario de Murcia permitieron realizar en el Hospital Morales Meseguer, donde se atendió a la mayoría de los pacientes (397), una serie de estudios prospectivos con el fin de ayudar a profundizar en el conocimiento de esta enfermedad. Desde el segundo día de la epidemia se estableció un sistema activo de detección de pacientes con neumonía, y todo el personal fue alertado para enviar muestras a microbiología y recoger datos clínicos de los pacientes, según un modelo previamente estandarizado. Asimismo, se instó a recabar

información referente sobre posibles factores de riesgo y comorbilidades, así como la recogida de datos analíticos y la evolución tras el tratamiento.

En cuanto a los datos demográficos la edad osciló entre los 18 y los 91 años con un predominio de los varones (66%). No hubo diferencias significativas a lo reflejado previamente en la literatura sobre los síntomas clínicos, datos analíticos e imágenes radiográficas. Sin embargo conviene destacar la baja mortalidad (menor del 1 %) comparada con otros brotes de similares características, que sitúan la mortalidad de esta enfermedad próxima al 10 %. Posiblemente la rapidez en realizar un diagnóstico correcto y aplicar un tratamiento adecuado contribuyó a la baja mortalidad.

De los datos más relevantes referentes al diagnóstico, conviene destacar que se realizó el estudio microbiológico a los 397 pacientes. Se realizaron 170 estudios de secreciones respiratorias. En el cultivo, empleando medios especiales para *Legionella* (BCYE), solo se obtuvo crecimiento en el 5,6 %. Alrededor del 11 % de las muestras fueron positivas mediante inmunofluorescencia directa y el porcentaje se incrementó hasta el 23 % cuando se introdujeron técnicas de biología molecular, concretamente PCR en tiempo real. Se realizó el hemocultivo por métodos habituales a 381 pacientes sin que ninguno de los más de 1000 frascos sembrados fuese positivo. La prueba más sensible fue la inmunofluorescencia indirecta que evidenció la seroconversión en el 81% de los pacientes, si bien la necesidad de esperar entre 4 y 8 semanas para poder hacer el diagnóstico careció de interés clínico. Con gran diferencia la técnica que mostró una gran sensibilidad y utilidad clínica fue la detección del antígeno de *Legionella* en la orina. Esta técnica proporcionó una sensibilidad que variaba desde el 37%, empleando una prueba de inmunocromatografía sin orina concentrada, hasta el 76%, empleando un sistema inmunoenzimático con la orina concentrada. Es este método, sin duda con su elevada sensibilidad, especificidad, rapidez y sencillez de uso, el que mejores resultados proporciona para el clínico (13).

Por otra parte, se llevó a cabo un estudio prospectivo con 292 pacientes con el fin de comprobar la respuesta clínica de pacientes tratados con una quinolona, levofloxacino, comparados con otros tratados con macrólidos. Los pacientes fueron estratificados por la gravedad de la neumonía mediante la clasificación de Fine. La eficacia clínica se determinó mediante la duración de la fiebre, la evo-

lución clínica, las complicaciones y los efectos secundarios. Para comprobar los efectos potencialmente adyuvantes de la rifampicina, 45 pacientes fueron tratados con levofloxacino más rifampicina y se controlaron con otros tantos controles pareados tratados solamente con levofloxacino. Los resultados que se obtuvieron mostraron claramente que, si bien en la neumonía moderada o leve ambos fármacos tuvieron un comportamiento similar, en los pacientes con neumonía grave el levofloxacino fue superior a los macrólidos. Por su parte la adición de rifampicina en los pacientes graves no supuso beneficio adicional a la monoterapia con levofloxacino (14).

La epidemia de Murcia también permitió extraer otras conclusiones, aunque no de carácter científico. Una cobertura mediática excepcional y una gran alarma social condicionó una rápida respuesta política. Solamente 20 días más tarde de la epidemia se publicó en el Boletín Oficial del Estado el Real Decreto 909/2001; la primera norma de ámbito estatal destinada a la prevención de la legionelosis. Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos que en este sentido se realizan hoy en día por instituciones y particulares para prevenir la legionelosis, en la opinión de este microbiólogo, estamos aun lejos de pensar que no surjan nuevas epidemias producidas por esta bacteria que habita en el agua.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FRASER, D.W.; TSAI, T.R.; ORENSTEIN, W., *et al.*: «Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia». *N Engl J Med* 1977, 297: 1189-97.
2. FIELDS, B.S.; BENSON, R.F.; BESSER, R.E.: «Legionella and legionnaires' disease: 25 years of investigation». *Clin Microbiol Rev* 2002, 15: 506-26.
3. STOUT, J.E.; YU, V.L.: «Legionellosis». *N Engl J Med*. 1997, 337: 682-7.
4. YU, V.L.: «*Legionella pneumophila* (legionnaires' disease)». In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R, eds.: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2424-34.
5. FLIERMANS, C.B.: «Philosophical ecology: *Legionella* in historical perspective». In: THORNSBERRY, C.; BALOWS, A.; FEELEY, J.C., *et al.*, eds.: *Legionella*: Proceedings of the 2nd International Symposium. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1984
6. KUCHTA, J.M.; STATES, S.J.; MCNAMARA, A.M.: «Susceptibility of *Legionella pneumophila* to chlorine in tap water». *Appl Environ Microbiol* 1983, 46: 1134-9.
7. GREUB, G.; RAOULT, D.: «Microorganisms Resistant to Free-Living Amoebae». *Clin Microbiol Rev* 2004, 17: 413-33.

8. ABU, K. Y.: «The phagosome containing *Legionella pneumophila* within the protozoan *Hartmannella vermiformis* is surrounded by the rough endoplasmic reticulum». *Appl. Environ. Microbiol* 1996, 62: 2022-8.
9. ROY, C.R.; TILNEY, L.G.: «The road less traveled: transport of *Legionella* to the endoplasmic reticulum». *J Cell Biol* 2002, 158: 415-9.
10. BERK, S.G.; TING, R.S.; TURNER, G.W.; ASHBURN, R.J.: «Production of Respirable Vesicles Containing Live *Legionella pneumophila* Cells by Two *Acanthamoeba* spp.». *App Enviromen Microbiol* 1998, 64: 279-86.
11. HORWITZ, M.A.: «The Legionnaires' disease bacterium (*Legionella pneumophila*) inhibits phagosome lysosome fusion in human monocytes». *J Ex. Med* 1983, 158: 2108-26.
12. GARCÍA-FULGUEIRAS, A.; NAVARRO, C.; FENOLL, D.; GARCÍA, J.; GONZALES-DIEGO, P.; JIMÉNEZ-BUNUELAS, T.; RODRÍGUEZ, M.; LÓPEZ, R.; PACHECO, F.; RUIZ, J.; SEGOVIA, M.; BALANDRON, B.; PELAZ, C.: «Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain». *Emerg Infect Dis* 2003, 9: 915-21.
13. GUERRERO, C.; TOLDOS, C.M.; YAGÜE, G.; RAMÍREZ, C.; RODRÍGUEZ, T.; SEGOVIA, M.: «Comparison of diagnostic sensitivities of three assays (Bartels enzyme immunoassay [EIA], Biotest EIA, and Binax NOW immunochromatographic test) for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine». *J Clin Microbiol* 2004, 42: 467-8.
14. BLÁZQUEZ GARRIDO, R.M.; ESPINOSA PARRA, F.J.; ALEMANY FRANCES, L.; RAMOS GUEVARA, R.M.; SÁNCHEZ-NIETO, J.M.; SEGOVIA HERNÁNDEZ, M.; SERRANO MARTÍNEZ, J.A.; HUERTA, F.H.: «Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides». *Clin Infect Dis* 2005, 40: 800-6.

## INTERVENCIONES

### Prof. Domínguez Carmona

Mi enhorabuena al Prof. Segovia, que nos ha traído una brillantísima conferencia, tanto en el fondo como en el tema y con la perfección con la que nos la ha presentado. El tema de la legionelosis nos gusta a muchos; yo tuve una intervención hace muchos años en otra epidemia completamente distinta que se refería al personal militar que ocasionalmente pasaba unos días en un hotel para militares situado en la ciudad de Zaragoza, en la cual tenía ciertos aspectos parecidos, en el sentido de que después de estar en el hotel se dispersaban por el resto de España, lo cual desde el punto de vista de la atención asistencial porque cada uno de ellos era visto por su médico de cabecera, y el poder llegar al convencimiento de que había un origen común de legionelosis que residía en aquel hotel, pues ciertamente fue un éxito para los epidemiólogos.

Estamos acostumbrados a brotes y epidemias de legionelosis, que es una enfermedad común, frecuentísima, en la cual no aparece prácticamente patología. El contacto con una mínima cantidad de legionella puede estar en cualquier parte, por ejemplo en el aire acondicionado, y en estos hábitats la cantidad de legionella es muy pequeña y determina infecciones subclínicas. Pienso que lo importante de la legionelosis desde el punto de vista ecológico es la infección subclínica, que es inaparente y que dio lugar a hechos tan peregrinos como que en Pontia se consideró una forma específica de legionelosis lo que sin duda no era legionelosis, basado simplemente en el descubrimiento de anticuerpos antilegionella que tenían los trabajadores de un centro sanitario importante de Estados Unidos; son los casos en los cuales déficit inmunitario, lo importante es el dar ocasión que la legionella encuentre una situación para poder reproducir la fosfolipasa, que es uno de los factores de patogenicidad y de virulencia que pueden actuar.

Es muy posible que la mayoría de los que estemos aquí tengamos nuestra legionella con la que estamos perfectamente conviviendo.

### **Prof. Rey Calero**

Quiero felicitarle por esta bonita conferencia llena de sentido científico. Realmente, la legionella hace en la ameba lo que hace en los macrófagos en el organismo humano, es decir, se introduce por estos mecanismos a través de los aerosoles que prácticamente están expandiéndose a la comunidad. Entonces, cuando vemos los estudios epidemiológicos cuál es el porcentaje de legionella en las neumonías de la comunidad, puede variar de un 10 a un 30% y puede ser la tercera o cuarta causa de casos de neumonía en la comunidad. Como el contagio entre humanos no existe, o por lo menos no se conoce bien, prácticamente podemos considerarlo como no existente, también hay otro proceso que es la neumonía hospitalaria, la neumonía nosocomial, y en este caso es más reducido porque prácticamente tienen que infectarse dentro del hospital, como ha podido suceder en este caso, donde los aerosoles eran los que se introducían en los pacientes. Entonces este hecho sí que es importante.

Como lo importante es la inmunidad celular y no la inmunidad por anticuerpos, no el sistema B, sino el sistema TH, y se puede decir que hay mucha gente que tiene anticuerpos, que podríamos

cifrarlos entre un 10 y un 40%. Han buscado muy bien todo el sistema epidemiológico de las distintas áreas donde se podía encontrar o no la infección y esto ha llevado a un estudio muy espléndido, puesto que en definitiva han sido los 650 casos la mayor consideración del mundo.

Otro aspecto que es muy importante es que para adquirir una enfermedad grave hay que tener factores de riesgo y estos son edades mínimas y edades máximas, es decir, los niños y las personas mayores, que tengan alguna afección pulmonar como pueda ser inmunodepresión, diabetes y sobre todo que sean fumadores y el retraso en el tratamiento que supone un retraso diagnóstico lo que ha causado la mayor cuantía de muertes, ese 10% que los americanos incluso ponen en un 40% de mortalidad de algunas epidemias. El haber tenido una mortalidad tan baja es un hecho para felicitarles, pues indica que los sistemas epidemiológicos y los sistemas de investigación han funcionado, puesto que ustedes no se han centrado en la investigación de cultivo, que es un germen fastidioso que necesita hierro en los medios de cultivo y que muchas veces es muy difícil de detectar, y sin embargo por el antígeno urinario es importante.

Quiero resaltar que el antígeno urinario es un dato que hay que valorar también para otras infecciones, por ejemplo la neumonía por streptococos neumonie: tomando un hisopo e introduciéndolo en estas capas de nitrocelulosa se puede detectar incluso mejor que buscar el neumococo, que es muy fácil de cultivar y no tiene tantos problemas. A veces es más fácil ver el resultado en estas técnicas indirectas. Por otro lado, hay que felicitarle por utilizar las nuevas quilononas, que realmente han sido un éxito en estos aspectos. En octubre próximo se va a celebrar en Chicago el Congreso Internacional sobre la Legionellosis y en noviembre va a haber una reunión en Londres de vigilancia epidemiológica para investigar todos estos hechos.

Si la epidemia de Philadelphia fue en 1976 y el European Group of Epidemiology of Legionella se hizo 12 años más tarde, indiscutiblemente hay que seguir investigando para conocer este germen que está causando estos problemas. Hay que tener en cuenta las torres de refrigeración sobre todo ahora, y hay que tener un poco de previsión con el aire acondicionado.

**Prof. Campos Muñoz**

Yo quiero felicitar al Prof. Segovia por su intervención y quiero compartir con esta Academia la experiencia de haber vivido también en primera persona lo que fue esta epidemia, porque en ese momento tenía yo el honor de dirigir el Instituto de Salud Carlos III y, por tanto, pude hacer algunos comentarios desde ese lado de la barreira. Ha dicho muy bien el Prof. Segovia el importante componente mediático que tiene este tipo de epidemias, de alteraciones masivas, y evidentemente así fue, y no sólo en los periódicos que se han citado, y fue fruto de una extraordinaria actividad política en todos los sentidos.

Desde la perspectiva política, hace mucho que tiempo que leí una frase de Winston Churchill que me parece absolutamente fundamental; decía que los errores de tiempo en política son peores y mucho más graves que los errores de tiempo en gramática, y eso quiere decir que hay que responder de forma muy activa desde la perspectiva política. Por otra parte, es muy importante tener presente que nosotros, desde una institución científica como es el Instituto de Salud Carlos III, tenemos que trabajar desde una perspectiva y un tiempo científicos. Esto es importante porque, políticamente, inmediatamente que se produjo este suceso en Murcia comenzaron las alarmas sobre la situación en los hoteles en España, y todos los touroperadores de Europa empezaron a eliminar todas las reservas en las zonas de la costa, con la influencia que eso tiene desde el punto de vista económico; se suspendieron unos juegos deportivos que se iban a celebrar en Murcia.

Con todo este contexto fue citado dos veces ante el Parlamento español para dar cuenta de la situación el Instituto de Salud Carlos III frente al suceso de Murcia. Los señores diputados me preguntaban diariamente sobre la situación de la respuesta política a la situación de Murcia y yo les contestaba de la siguiente manera: yo leía el informe que los microbiólogos del Instituto hicieron y jamás rompí esos comentarios, porque los míos debían de ser científicos. Me decían concretamente que yo no respondía a los problemas políticos, y es que mi papel es responder en tiempo científico y no en tiempo político. Creo honradamente que las instituciones sanitarias tienen que seguir el tiempo científico, no se puede dar una respuesta si no se tienen los datos hasta que se haya identificado genéticamente las legionellas con todos sus subtipos, variedades...

Por tanto, ese es el tiempo que hay que esperar, independientemente de las respuestas que nos demanden a veces los responsables políticos. El tiempo científico es diferente del tiempo político y nuestra obligación como científicos era trabajar en esa dirección y teniendo en cuenta variables del tiempo científico y no del tiempo político.

Quiero hacer, finalmente, un comentario que es el siguiente, algo que no hacemos en nuestro país con la frecuencia con que debiéramos y mucho menos públicamente. Quiero felicitar públicamente, en el seno de esta Academia, a los microbiólogos y a los epidemiólogos de Murcia y a los del Centro Nacional de Epidemiología y a los del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, porque desarrollaron un trabajo extraordinario, a veces silencioso, muy oculto para la población en general, pero que hace que uno tenga fe en el sistema sanitario y en lo que la sanidad nacional hace diariamente para prevenir la salud de la población española.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Como han podido ustedes ver, a las Academias de Medicina afortunadamente llegan desde distintos puntos de la epidemiología, de la clínica, de la medicina, de la cirugía, problemas muy importantes, y es lo que ha sucedido en nuestra Academia, desde donde de manera especial significamos nuestro afecto a la Real Academia de Medicina de Murcia.

Deseo que transmitan ustedes a todos los colegas de Murcia nuestra satisfacción de tenerles aquí y nuestro afecto. Estamos a su disposición cuando ustedes deseen comunicarnos aspectos científicos, sociales, epidemiológicos... Nos hace felices tenerles a ustedes aquí, oírles con su actividad y su magnífica experiencia, y el ejemplo son las dos maravillosas conferencias que han dado hoy, aspectos muy distintos, una cuestión de patología vascular importantísima, de las alteraciones cerebro-vasculares con experiencia de cientos de casos, ¿qué hacer, en qué consiste el diagnóstico, qué cosas son prioritarias para el diagnóstico, qué cuestiones caben utilizar para mejorar a nuestros enfermos con accidentes cerebro-vasculares?

Han hecho ustedes un resumen perfecto que nos sirve de gran experiencia también a los que no hemos tenido ocasión de tener tan

importante problema. El problema de las alteraciones cerebro-vasculares ha sido en nuestros hospitales motivo muy frecuente de patología. En los últimos 25 años se ha avanzado considerablemente en el conocimiento etiopatogénico de las alteraciones cerebro-vasculares. Se debe, esencialmente, a que en muy distintos lugares de la geografía sanitaria española se han producido grupos de estudio como el de ustedes, en donde sacan conclusiones de muchos casos con una experiencia perfecta de los dos o tres métodos de tratamiento que estos enfermos merecen. Ha sido una gran lección y le felicito por ello.

Respecto a la segunda ponencia del Prof. Segovia Hernández, se presta a muchos comentarios. Primero, terminamos nuestra promoción en mayo de 1945, apenas conocíamos las legionelosis y en los libros de patología, que eran magníficos entonces, no se explicaba la legionelosis y yo no lo expliqué llevando cátedras de Patología Médica. Era algo que se veía venir, que lo comprobábamos en algunos enfermos dentro de un grupo de enfermedades etiopatogénicas no bien conocidas, entremezcladas con viriasis del sistema nervioso y muchas alteraciones de afectación vascular o microvascular de causa aún hoy no bien conocida. ¿Es que se conoce hoy el motivo etiopatogénico de la frecuencia de distintas formas de viriasis microvascular, por poner un ejemplo?

Esta enfermedad se ha ido conociendo decenio por decenio; quiero decirles que una de las primeras impresiones que a mí me hizo esta enfermedad lo tuve en un examen, que era yo el que me examinaba, ya graduado, en donde eso fue lo que pusieron en el examen. Afortunadamente, estuve y estoy vivo en el sentido académico. Pocos que habíamos leído unas cuantas revistas salimos del paso. Quiero con esto decirles que la medicina se hace gradualmente, paso a paso y que en esos pasos la influencia de los investigadores clínicos, epidemiólogos, sanitarios..., es esencial y conviene repetirlo ante la sociedad y ante nosotros mismos y gracias a ello podemos hablar con cierto sentido etiopatogénico de algunas enfermedades.

Felicito, pues, a los dos conferenciantes que hemos tenido hoy aquí de la Universidad de Murcia; ello me lleva a ver que nuestros empeños, de todos los miembros de esta Academia, de muchos que ya no están entre nosotros, no estábamos equivocados cuando tantas veces hemos insistido en la necesidad de encuentros entre las Academias; entre nosotros hay cordialidad, amistad, afecto, recono-

cimiento y esto da lugar a que sigamos diciendo, queridos colegas, que esta Real Academia Nacional de Medicina siente un afecto total a todas las Academias de Medicina de Distrito. Todos somos uno en el estudio, en la investigación, en el tratamiento de los enfermos, en la mejoría de la sanidad.

Estas dos ponencias pueden ser ejemplo brillante por parte de todos ustedes de los que debemos hacer en las Academias, de lo que se debe hacer en las Facultades de Medicina, que es mejorar la calidad, el diagnóstico, el tratamiento, la sanidad de nuestro país. Emocionado estoy de ver la aportación que las Academias hacen y como no estamos equivocados cuando hemos dicho que debemos unificar muchos criterios en las Academias de Medicina, que para eso estamos.

Gracias por su atención. Se levanta la sesión.

## SESIÓN NECROLÓGICA

DÍA 14 DE JUNIO DE 2005

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

### **DISCURSO DE PRECEPTO**

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número

#### **INTERVENCIONES:**

- Prof. Sánchez García
- Prof. Ecuero Fernández
- Prof. Pérez Pérez
- Prof. Domínguez Carmona
- Prof. Reinoso Suárez
- Prof. Durán Sacristán
- Prof. Reol Tejada
- Prof. Armijo Valenzuela
- Dr. Tena Núñez

## HOMENAJE A D. ÁNGEL SANTOS RUIZ

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número

Excelentísimo Señor Presidente

Excelentísimas señoras y señores académicos

Señoras y señores

D. Ángel Santos Ruiz es mi maestro. Ha sido, sin duda, una de las personas que más han influido en mi vida. Y sigue, invisible físicamente ahora, guiando muchos de mis pasos.

Estudioso, perseverante, diligente, abierto a la escucha, el profesor Santos Ruiz ha sido uno de los más brillantes docentes y científicos de la España contemporánea, destacando, a lo largo de una vida dedicada al fomento de la ciencia bioquímica, su excepcional capacidad, multiplicada luego en varias generaciones de discípulos, para poner de manifiesto el ideal permanente de contribuir a prevenir o mitigar el sufrimiento humano, a aplicar el conocimiento para mejorar la calidad de vida, para abordar las causas de la enfermedad y corregir las disfunciones patológicas, como correspondía a quién, farmacéutico y médico a la vez, disponía de los puntos de referencia adecuados para orientar el rumbo de sus actividades académicas e investigadoras y las de quienes tuvimos la suerte de formarnos y trabajar a su lado.

Desde finales del siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX, ilustres farmacéuticos de la talla de D. Laureano Calderón y Arena (1847-1894), Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela y Catedrático del Doctorado en Química Biológica; D. José Rodríguez Carrido, Catedrático de Química Orgánica Aplicada en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central (1881) de la que fue Rector de 1916 a 1922; y D. José Giral, nacido el 22 de octubre de 1879 en Santiago de Cuba y que, después de desempeñar la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, prosigue las actividades de Química Biológica del Doctorado... todos ellos, al transitar desde la química orgánica a la química biológica, van sentando las bases para el desarrollo ulterior de la bioquímica, que

incorpora D. Ángel Santos Ruiz a la licenciatura de Farmacia en 1940.

No debemos renunciar nunca a procurar respuestas personales a las grandes cuestiones esenciales: ¿Quién somos? ¿De dónde venimos? ¿Qué será de nosotros?. Esas cuestiones que con gran frecuencia procuramos soslayar —«Me encuentro huyendo de mí, cuando conmigo me encuentro», escribió José Bergamín— ayudan a profundizar en el ¿qué somos?, ¿cómo somos?, a través de aquellas disciplinas que permiten ir descubriendo, desvelando, la realidad que subyace, explicando la propia existencia y comportamiento de todo los seres vivos y, muy en particular, de la condición humana.

D. Ángel Santos Ruiz inicia sus estudios al lado de D. José Giral, y facilita la transición progresiva de la química orgánica a la química biológica, a la fisiología química, a la bioquímica, a la biología molecular. En su Departamento convergen, muy tempranamente, como hubiera debido ser el caso de tantos otros estudios, la Universidad y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Nacido el 19 de julio de 1912 en Reinosa (Santander), falleció en Madrid el 23 de abril de 2005. Cursó estudios primarios y de bachillerato en el Colegio de San Antón (Escolapios) de Madrid. A su vocación universitaria contribuyó el ambiente familiar, ya que su padre era doctor en medicina y también lo eran su abuelo paterno, tío abuelo y bisabuelo. Se licenció en Farmacia en la Universidad Central de Madrid y en Medicina en la de Salamanca. Fue Doctor en Farmacia y en Medicina, con las máximas calificaciones, por la Universidad de Madrid.

Se inició en la investigación en 1932, en el Instituto de Patología Médica que dirigía el Profesor Gregorio Marañón, simultaneando esta actividad con la docencia en calidad de ayudante de clases prácticas en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid. En 1936 ganó la plaza de auxiliar temporal de Química Biológica del doctorado, común a Ciencias, Farmacia y Medicina. En 1940 obtuvo por oposición la Cátedra de Química Biológica de la Facultad de Farmacia de Madrid.

Completó su formación científica y docente en el extranjero, pensionado por la Real Academia de Medicina de Madrid (Becas de la Fundación Conde de Cartagena) y trabajó en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Londres, con Sir Jack Drummond, los años 1934 y 1935, y en las facultades de Medicina y Farmacia de París con los profesores Giroud y Fabre, durante el curso 1935-

1936. Más adelante, en 1943, estuvo pensionado en Suiza por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, trabajando en centros de investigación bioquímica. En 1946 visitó diversos centros de investigación bioquímica en los Estados Unidos.

D. Ángel Santos Ruiz fue Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense durante 15 años, siendo reelegido 4 veces por unanimidad. Cuando renunció al cargo fue nombrado Decano Honorario a propuesta del Claustro. Le recuerdo vívidamente, en 1951, en un período de considerables turbulencias en la vida universitaria, dialogante, valiente, conciliador, dirigiéndose a los estudiantes... situándose, para una mejor visibilidad y audición, debido al número y exaltación de los asistentes, sobre la larga mesa del estrado.

A finales de los 40 fue nombrado, como correspondía a su preeminencia, Presidente del Comité Nacional de Bioquímica de la International Union of Biochemistry. En esta calidad se incorporó a la Sociedad Española de Bioquímica, como miembro fundacional (1961). Ha sido Director de la Real Academia de Farmacia durante 15 años, siendo designado por unanimidad Presidente Honorario.

Cursé con él la «Bioquímica Estática» el año académico 1954-1955 y la «Bioquímica Dinámica», en el sexto curso de la carrera, en 1955-1956. Desde aquel momento, la bioquímica constituyó mi vocación y D. Ángel el ejemplo a seguir. Sus clases eran muy densas en contenido pero de una gran claridad expositiva. Como telón de fondo, siempre, la salud, la posibilidad que confiere el conocimiento de un proceso para poder restablecer la normalidad cuando se altera el complejo entramado que regula el equilibrio biológico.

Lector empedernido, sorprendía el número de citas que, tan apropiadamente, introducía en sus textos y discursos.

Le llamábamos, cariñosamente, «la guinda», porque en aquellos momentos eran muy pocos los automóviles que se aparcaban frente a la Facultad de Farmacia y, entre ellos, destacaba el suyo, de ese color y, dentro de él, llegaba «el hueso».

Sus trabajos como Director del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense y Director del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica, han sido tan numerosos como su longevidad y la intensidad de su dedicación. El primer trabajo se publicó en los Anales de la Sociedad Española de Física y Química (31, 458,) en 1933, sobre «Metódica para la determinación del ácido láctico», en compañía de J. A. Collazo. Poco

después, con I. Torres, publica en los mismos *Anales* el «Estudio comparativo de métodos para determinación de la colessterina». Siguen después determinaciones de vitaminas, especialmente durante sus investigaciones en el laboratorio del Profesor Giroud, en 1936. En este momento cuenta ya con 19 publicaciones científicas. Se reanudan en septiembre de 1939, con «Capacidad del feto para sintetizar ácido ascórbico», con el mismo Giroud y, un año más tarde, con J. Jiménez Vargas, sobre «Anafilaxia y vitamina C». La guerra civil española representó en su vida, como en la de tantos y tantos españoles, un doloroso y trágico paréntesis.

En 1943 aparece, con M. Rotllant De Franch, su primer estudio sobre el glutathion —«Estudio sobre la cuantitativa de glutathion en material biológico»— al que dedicará una particular atención a partir de entonces. Un año más tarde, con Vicente Villar Palací, aparece «Acerca de la halogenación de ergosterina» en los *Anales de Física y Química*. En marzo de 1945, publica con J. Lucas Gallego y A. Brieva Andrade, «Metabolismo del glutathion en el cáncer». En la misma vertiente de química biológica está el «Estudio Químico-analítico de los aceites de semilla de uva», con M. Sanz Muñoz, otro de sus colaboradores más notorios de aquella época, junto con M. Dean Guelbemzu y J. M. López Azcona, con quienes inicia una de las grandes líneas que caracterizan la labor científica del Profesor Santos Ruiz: los oligoelementos. Son muy numerosas las publicaciones que a partir del año 1946 se refieren a este tema. Más adelante, con sus colaboradores María D. Stamm Menéndez y M. Comenge Gerpe, se desarrolla toda una serie de trabajos sobre metabolismo de aminoácidos (en particular la fenilalanina, la tiroxina y el tripófano) en el *Bombyx mori*. Su publicación número 100, en 1952, se refiere a «Oligoelementos en tejidos humanos normales y patológicos», editándose el mismo año, en los *Archivos de Medicina Experimental*, «Excreción de los 17-cetoesteroides neutros en mujeres ovariectomizadas tras la inyección de gonadotropina coriónica», con José Botella Llusía y D. V. Gómez Maestro.

También en este año inicia su colaboración con la Doctora Carmen García del Amo, que se encargará de desarrollar otra de las líneas importantes de la labor científica de Profesor Santos Ruiz, la que se refiere al metabolismo del zinc (Zn65). En 1953 se incorpora a su equipo José Moreno Calvo y, en 1955, con Gertrudis de la Fuente, se inician las publicaciones sobre enzimas con «Estudio de la descarboxilasa tirosínica». Las descarboxilasas constituyen, sin

duda, el núcleo de mayor relieve de las reflexiones bioquímicas y aportaciones al mejor conocimiento del metabolismo realizadas por el profesor Ángel Santos Ruiz. En 1956 aparece, con D. Martín Hernández y Gertrudis de la Fuente, el «Estudio sobre descarboxilasas». VIII... que constituye una de las más destacadas aportaciones en esta línea de investigación. También en 1956 publica, con José Botella Llusía y L. Fernández Sánchez, «Estudios sobre esteroides urinarios», que se distribuyen en 6 publicaciones, fruto de las comunicaciones presentadas a la III Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas en el mes de mayo de 1956. En 1957 aparece el primer trabajo con José Antonio Cabezas Fernández del Campo, uno de los más destacados colaboradores del Profesor Santos Ruiz, que emprende otra de las líneas características del Departamento: identificación y función de los seromucoides. Científicos de la notoriedad de Julio Rodríguez Villanueva, Manuel Losada, Manuel Ruiz Amil, Gonzalo Jiménez Martín, José Miguel Ortiz Melón... forman parte de los universitarios que estudiaron con el insigne Profesor a cuya memoria rendimos tributo.

Me incorporé, recién licenciado, al laboratorio del profesor Santos Ruiz en el mes de julio de 1956. Nunca olvidaré que escribió entonces una carta al profesor Severo Ochoa, recabando su punto de vista sobre el tema de mi tesis en el campo de las descarboxilasas. La respuesta del Profesor Ochoa —a tres años de su premio Nobel— no se hizo esperar. De común acuerdo, inicié mi trabajo sobre la glutamato descarboxilasa. En 1959, 1962 y 1963, son varias las publicaciones que, en compañía de María Cascales y Pilar González, en particular, tuve el honor de suscribir con mi maestro... cuya inmensa labor de investigación queda reflejada en más de 400 publicaciones científicas llevadas a cabo bajo su inspiración e impulso. Con la Doctora María Cascales, uno de sus colaboradores más destacados, se abre el importante capítulo de las hepatopatías experimentales.

En sus numerosas publicaciones de divulgación y compendio, se pone de manifiesto, asimismo, su permanente preocupación por la aplicación sanitaria del saber: «La bioquímica de los factores cancerígenos» (discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia de Madrid, junio de 1941), «Bioquímica de los corticoesteroides» (Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, marzo de 1949), «Bioquímica de las hormonas hipofisarias» (Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, enero de 1953), «Repercusión actual de la bioquímica en las ciencias sanitarias» (Instituto Provincial de Higiene

ne de Lugo, abril de 1959), «La bioquímica y el arte de curar» (Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima, enero de 1965)...

En otro orden de cosas, se refiere a la «Universidad y sus problemas» (Madrid, septiembre 1966), a «Este y oeste universitario en Norteamérica», Madrid 1973, etc. Uno de los índices que dan una idea más cabal de su inmensa actividad en el campo de la promoción de la ciencia bioquímica es el número de tesis doctorales dirigidas, que alcanza las 300.

No voy a referir aquí las distinciones de que ha sido objeto a lo largo de su vida, tan fructífera. Pretendo tan sólo subrayar aquellos aspectos de su trayectoria científica y académica que se relacionan más directamente con ésta institución, la Real Academia Nacional de Medicina, a cuyo esplendor tanto contribuyó desde su incorporación a la misma el 29 de octubre de 1991.

En su discurso de contestación a mi ingreso en la Real Academia de Farmacia en 1975 dijo entre otras cosas: «He procurado — y no sé si siempre lo he conseguido— no ser un maestro dominante que impone límites al pensamiento de sus seguidores. De ambicionar alguna autoridad sería la de hacer pensar, y no necesariamente en mi dirección. Creo que es preferible una oposición viva a una aprobación muerta». Puedo decirles que lo logró plenamente. El 12 de noviembre de 2002, tuve en este mismo lugar, la emoción inmensa de que fuera D. Ángel Santos Ruiz quien contestaba a mi discurso de ingreso sobre «Bases moleculares de las enfermedades metabólicas. Prevención». En mis palabras dije que «No hay más pedagogía que la del ejemplo y del amor... El Profesor Santos Ruiz tuvo la clarividencia de incorporar la bioquímica a los estudios de Farmacia y promover de este modo, por la calidad de su docencia, por su sobresaliente y pionera apreciación del valor y uso del conocimiento, el esclarecimiento de los fundamentos fisopatológicos y terapéuticos. Toda mi trayectoria académica y científica ha ido de su mano. Hoy —¡qué maravilla!— es D. Ángel quien contesta este discurso a los 90 años cumplidos. Gracias, de todo corazón. Gracias indelebles, intransitorias, Profesor Santos Ruiz, en mi nombre y en nombre de todos los míos». Don Ángel terminó su magnífico discurso con una cita de Rafael Alberti:

«Tú sabes bien que en mí no muere la esperanza,  
que los años en mí no son hojas, son flores,  
que nunca soy pasado, sino siempre futuro».

Sí, siempre futuro, siempre en el recuerdo. Con motivo del homenaje que se le tributó en 1982, siendo yo Ministro de Educación y Ciencia, inicié mis palabras con el proverbio «Cuando bebas agua, piensa en el manantial». Y añadía: «El acto que hoy se celebra en la Facultad de Farmacia en homenaje al Profesor Santos Ruiz demuestra, de un lado, el vigor de la fuente y, de otro, el numeroso grupo de estudiosos que han vuelto su mirada aguas arriba con gratitud hacia quien, al jubilarse, puede, al contemplar el amplio panorama de quienes le reconocen su magisterio, sentirse complacido y compensado. Sentir que, en este caso, jubilación significa júbilo, jubilación significa sentirse retenido con gratitud en la memoria de todos aquellos que han aprendido las lecciones del Profesor Santos Ruiz, que han aprendido la lección de su ejemplo, de su trayectoria humana».

En esta ocasión, la *Revista Española de Fisiología* dedicó un volumen, el número 38, suplemento, de 1982, a diversos trabajos de su equipo. D. Ángel presentó una excelente revisión sobre uno de los temas que, como ya he indicado, había desarrollado con particular interés en su Departamento: «Topografía del ciclo metabólico del 4-aminobutirato», en el que puso de relieve el papel de este aminoácido en un ciclo derivado del tricarboxílico, misión vicaria detectada en microorganismos (*Escherichia coli* y *Pseudomonas fluorescens*), plantas (*Helianthus tuberosus*, *Lupinus albus* y *Agave americana*), células neoplásicas (tumor ascítico de Ehrlich y células He La) y en tejidos animales (médula renal y cerebro).

Junto a los grandes rasgos de su obra científica y académica, quisiera destacar algunos aspectos de su semblanza humana, de una gran riqueza, que pude ir descubriendo no sólo en la colaboración cotidiana sino en algunos desplazamientos, para asistir a diversas reuniones científicas, en los que tuve el honor de acompañarle. Entre ellos quiero destacar el que realizamos, en 1965, a Río de Janeiro, Buenos Aires, Santiago de Chile, San Juan de Puerto Rico. Recuerdo los encuentros con el Profesor Chagas, los Profesores Bernardo Houssay y Luis Federico Leloir, las conferencias en la Universidad de Concepción, en Piedras Blancas... pero, sobre todo, recuerdo aquel viaje, con nuestras mujeres, por sus manifestaciones sobre temas familiares, la educación de los hijos, sentimientos y creencias, el «oasis» de Béjar, ... Estos viajes nos permitieron conocer la serena y dulce compañera de D. Ángel, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> del Carmen Díaz Hernández-Agero, siempre a su lado, siempre discreta, siem-

pre amable. Y a sus cuatro hijos: M<sup>a</sup> del Carmen (farmacéutica), Eduardo (economista), Rosario y Miguel Ángel, ambos farmacéuticos. Y referencias de sus múltiples nietos y bisnietos. Es a toda la familia, pero en particular a D.<sup>a</sup> Carmen, a la que quiero tener presente de manera muy particular en estas palabras, porque han contado de una manera muy especial en la actividad, el ánimo, el temple, la templanza, de D. Ángel Santos Ruiz. Aficionado a la pintura, al cine y al teatro, le recuerdo sobre todo como amante de la natación, que practicó hasta muy pocos años antes de su fallecimiento. Los largos paseos con su mujer y la natación diaria, invierno incluido, en piscina climatizada, dan cuenta seguramente de las facultades físicas que le caracterizaron durante tantos años.

Don Ángel Santos Ruiz, el papel de la Universidad, de la Comunidad Científica, de la ciudadanía...

La política, dijo D. Ángel, «es buscar soluciones concretas a cuestiones varias, especialmente las relacionadas con el gobierno de un país, en concurrencia con otras posibles soluciones perfectamente legítimas. Política es también interesarse por la justicia, por la paz y por la libertad. En el primer caso, no debe ser la universidad la que pretende imponer dogmas en cuestiones temporales. En el segundo caso, es misión de la universidad corporativamente fomentar todo aquello que lleve a intentar resolver los arduos problemas de la vida humana».

La universidad como voz, como consejo, facilitando a los gobernantes los elementos que requieren para una decisión apropiada. Y, sobre todo, como torre de vigía, para escudriñar permanentemente, para avizorar un futuro más acorde con la dignidad humana. Vale la pena repetirlo: «saber para prever, prever para prevenir».

Nunca es demasiado tarde para la acción y la audacia si no ha sido demasiado pronto para el abatimiento. El Profesor Santos Ruiz derramó en su entorno, generosamente, el fruto de su experiencia. Fue un sembrador incansable. En las palabras que le dirigí el 27 de mayo de 1982 terminaba entonces como quiero ahora concluir este discurso de precepto, que ha pretendido resumir en algunos trazos una vida larga, llena, difícilmente abarcable: «Es urgente el fomento de la creatividad, de las características que distinguen a la condición humana. Estos criterios, unidos a la imaginación y a la fe —que en él era tan recia— hacen que podamos dirigirnos hacia un mundo nuevo, hacia un mundo nuevo que constituye hoy el único asidero, la única esperanza, de tantos y tantos jóvenes que nos con-

templan expectantes, que necesitan la sonrisa y la firmeza de quienes les preceden. Tenemos que hacer un mundo nuevo, lo que equivale a hacerlo de nuevo en muchos aspectos, para sentirnos identificados con nuestra obra. Ha escrito Luis Rosales: «Haciendo el mundo de nuevo, para amarlo con un amor más nuestro». Pero no bastan las palabras, ni siquiera cuando son poemas de tan denso contenido. Se necesitan obras, se necesitan ejemplos. Este es, D. Ángel, el motivo fundamental de nuestro reconocimiento: su trayectoria, su ejemplo, el habernos transmitido el mejor mensaje, el mayor vínculo. «Necesito ser yo, siendo nosotros».

«Sólo el que sabe es libre y más libre el que más sabe», recomendaba D. Miguel de Unamuno en abril de 1902. «Dar alas», añadía. Y terminaba así: «La libertad que hay que dar al pueblo es la cultura... la cultura le hará dueño de sí mismo, que es en lo que la democracia estriba».

D. Ángel no escatimó esfuerzos en favor de sus ideales, de su concepción, de su idea de la condición humana, de su dignidad, de sus horizontes. Siempre compartió sus puntos de vista. Nunca los impuso. Al compartir, al partir-con, sucede lo mismo que con el amor que, en palabras de un refrán africano, es lo único que aumenta cuando se reparte.

Ahora más que nunca, debemos poner en práctica enseñanzas tan luminosas, tenemos que inspirarnos en estelas de tan ejemplares trayectorias humanas, científicas y académicas. El mejor homenaje que podemos rendir a D. Ángel, maestro, científico, hombre bueno es recordar cada amanecer, con él, los versos de Salvador Espriu: «Esta luz,/ la paz de este largo día/, tuyas son, caminante».

## INTERVENCIONES

### Prof. Sánchez García

Conocí personalmente a *Don Ángel* el 29 de Octubre de 1991 con motivo de su ingreso en esta Academia. Ya antes había oído de él, en ausencia. Tenerlo cerca de nosotros fué un regalo y no hizo más que acrecentar la excelencia de su personalidad que yo conocía.

Como persona le admiré, respeté y gocé de su presencia, todos los martes a las 7, porque él llegaba media hora antes del comienzo de la sesión académica para conversar con sus amigos. Y ami-

gos suyos lo éramos todos. Digo, y digo bien, todos los martes de muchos años, que al final nos parecieron pocos.

Yo le admiré porque:

*¿quién* podría no admirar a un hombre bueno, de talento y humildad al tiempo?,

*¿quién* no respetaría su talante personal y académico de cada tarde?,

*¿quién* no se vería sorprendido por su científica sagacidad?,

*¿quién* diría que sus intervenciones en esta Academia, a las siete de la tarde, sin chuleta, a porta gayola, eran las de un profesor y científico ejemplar a sus años?, y

*que* tenía el don de centrar su ambición en su obra y no en su persona,

*que* era consciente, es cierto, de sus prerrogativas pero vivía sobre todo sus obligaciones,

*que* conociendo sus propios méritos los miraba con humildad y no presumía de ellos,

*que* pensaba que la mejor forma de usar los privilegios es crear el clima adecuado para no tener necesidad de utilizarlos y

*que* podría clasificarse como un Aristócrata de la Ciencia.

Todo esto y muchas otras cosas tuve ocasión de conocer en la Real Academia Nacional de Medicina, durante los años que la vida le permitió distinguirme con el regalo de su amistad.

En esta época en que todo lleva su IVA particular, mi relación con *Don Ángel* no podía ser menos. Pero desde luego nuestro IVA fue superior al nacional o comunitario.

Su pueblo, *Béjar* y el mío, *San Martín de Aravalle* se dan la mano. Los separa únicamente La Sierra de Candelario, La Covatilla y Las Cumbres del Calvitero y el Torreón, en la confluencia del roquedal abulense, cacereño y salmantino. Él Bejarano (Salmantino) y yo del Aravalle (Abulense), los dos digo, amábamos nuestra tierra.

No puedo olvidar el privilegio que tuve de visitarle en la atalaya de su casa en Béjar, cerca de la Plaza Mayor y del Hombre de Musgo, donde él me confeso que había vivido muchos momentos inolvidables. No en balde su esposa, Doña Mafia del Carmen, era bejarana y eso marca.

Desde la atalaya de su casa, digo, al amor de un aperitivo servido por Doña Maria del Carmen, los dos me enseñaban El Castañar,

El Puerto de Béjar, El Rio Cuerpo de Hombre y al fonda Candenario y el mítico Calvitero. Ya tirando hacia Extremadura se anunciaba el Valle de Ambroz un regalo para la exquisita sensibilidad de los bejaranos *Don Ángel y su esposa*.

Por si fuera poco *Don Ángel* me sorprendió con su afición poética. Supe entonces que amaba el clamor de León Felipe, farmacéutico como él, que vivió en un pueblo próximo a Béjar, Sequeros, en una zona austera, hermosa y franciscana de la provincia Charra, cerca ya de la Comarca de la Hurdes. En un reciente libro dedicado por los farmacéuticos a «... *León Felipe visto por 100 autores...*», *Don Ángel* escribió un magnífico artículo que sólo en mentes como la suya se puede gestar.

*Don Ángel* no se jubiló nunca. Pocos días antes de su muerte asistía a las sesiones científicas de la Academia, a las siete de la tarde, se interesaba por la ciencia y preguntaba con tino, a pecho abierto, sin chuletas, cargadas de sagacidad, sus opiniones.

A todos nos alegraba su visita de los martes a las siete. Ahora en su ausencia quiero decirle, donde quiera que esté, como lo hacía otro gran poeta, César Vallejo, que él también admiraba «...*no nos dejes, ¡valor! vuelve a la vida...*». En este caso no fue posible el milagro de Lázaro.

Mientras *Don Ángel* ya descansa en paz, quiero aprovechar este martes, a las siete de la tarde, para expresar mi condolencia a Doña María del Carmen y demás familiares y a sus discípulos que me consta cuántos son y cuánto le admiran humana y científicamente.

Descanse en paz.

### **Prof. Escudero Fernández**

Gracias, Sr. Presidente.

Me levanto para rendir tributo y contribuir a ensalzar la figura de D. Ángel Santos. Un gran universitario y científico, un gran hombre y un entrañable amigo. Desde que le conocí y traté me honró con su amistad y afecto. Nunca me faltó su sabio y reflexivo consejo.

Como ya se ha dicho aquí, fue el gran maestro de la bioquímica en España con repercusión internacional, pero mi relación con él ha sido más cercana en su aspecto como hombre.

Compartimos amistades de mi infancia. El boticario de Hiende-

laencina, en la provincia de Guadalajara; donde mi padre era médico rural en la guerra civil, Joaquín Latoba, era su íntimo amigo y condiscípulo. ¡Cuánto le gustaba recordarlo! En sus charlas conmigo trascendía siempre el sano orgullo que tenía de su familia, su mujer, sus hijos, sus nietos y sus bisnietos. ¡Con qué satisfacción me contaba los éxitos y las circunstancias vitales de su entorno familiar! Orgulloso y pagado de tener buenos y generosos amigos, y no digamos de sus discípulos. De éstos tuvo muchos y muy importantes. No soy la persona indicada para nombrarlos, seguro que omitiría alguno. Lo que sé cierto es que a todos todos quería, pero muy en especial y con un cariño paterno-filial a Federico Mayor.

¡Qué bien has glosado su figura Federico! Enhorabuena por tu discurso.

En otro orden, era un fervoroso creyente, con atesorada moral increbrantable ni por nada ni por *nadie*. Fue siempre un ejemplo de rectitud y bien hacer, en consonancia con sus principios.

Con su muerte hemos perdido un gran *maestro* y un *gran* hombre, yo personalmente un inolvidable amigo y prudente y reflexivo consejero. Su convivencia fue para mi un privilegio que nunca podré agradecer suficientemente.

Y termino porque como él me decía: Mi querido amigo, «la brevedad siempre es un factor de éxito».

Quiero expresar y transmitir mi sentimiento a M.<sup>a</sup> del Carmen, su esposa, y a sus hijos y nietos. Podéis estar orgullosos en su recuerdo.

Que Dios, el suyo, el mío, el nuestro, le tenga en la Gloria y desde lo más profundo de mi agradecido recuerdo, mi deseo de paz y felicidad a su inmortal espíritu. Gracias.

### **Prof. Pérez Pérez**

Conocí al Profesor Ángel Santos Ruiz en los años 50, cuando yo era estudiante en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Por aquella época, en que la bibliografía escaseaba, estudiantes de últimos cursos acudíamos a escuchar conferencias magistrales llenas de sabiduría (novedades científicas). A Veterinaria venían estudiantes a escuchar las magistrales lecciones de Fisiología del profesor José Morros Sardá y otros, nosotros acu-

díamos a la Facultad de Medicina y a la de Farmacia, como es el caso, para oír la docta palabra de un Profesor ejemplar y de excelencia en todos los aspectos —el Profesor D. Ángel Santos Ruiz.

Desde muy joven, D. Ángel entendió que *el Hombre es una dualidad: existencia biológica y esencia trascendente*. En razón a la misma el hombre nace, crece, se proyecta en la sociedad, desarrolla una actividad preparándose para ella, entrega su cosecha, se jubila y así viene el final.

En orden a la existencia espiritual, el ser humano queda unido —atraído— hacia la trascendencia que le proyecta hacia un infinito inmaterial. El Profesor Ángel Santos Ruiz desarrolló como pocos su ciclo biológico —realización— a su paso por la Tierra. De sus obras todo se ha dicho a través de la extraordinaria intervención del Profesor Federico Mayor Zaragoza, nada puedo añadir, sólo que en mí quedó la impronta a través de nuestro encuentro inicial, de un Profesor serio, profundo, humano, con una increíble grandeza de espíritu. Él me inclinó hacia la bioquímica y después, a través del estudio detenido de sus libro «*Hormonas, Vitaminas y Fermentos*», me proyectó hacia una ciencia que, aún siendo muy distinta a mi especialidad, cada día me ha interesado más.

D. Ángel fue un extraordinario Profesor —*de excelencia*—, gran investigador y singular Maestro, como puede apreciarse por el número extraordinario de alumnos y discípulos que hoy están entre nosotros, impresionados por la pérdida irreparable de tan extraordinario personaje.

D. Ángel entendió claramente que el trabajo diario, la tarea bien hecha, la dedicación a la misma con amor, sencillez y sentido de responsabilidad, que fue su segundo proyecto de vida además del científico, era un camino de perfección, purificación, santificación y progreso en suma hacia la vida espiritual, trascendente. No se avergonzó de seguir este camino y lo siguió sin interrupción ni utilización del mismo para otros logros, continuando la andadura a pesar de alcanzarlos.

El Profesor Santos Ruiz fue un hombre serio, justo, severo, con humildad, aceptando la libertad de los demás. Le conocí bien al final de los años 50, cuando coincidimos en el Consejo Nacional de Educación, sus informes precisos y ecuanímenes eran ejemplares. D. Ángel no era un hombre de primera fila —no quiso— en las cuestiones sociopolíticas, pero no fue tímido, entendió bien el sentido de estos versos del medioevo:

*Pues aún para ser santo  
El coraje es provechoso  
Que los tibios nunca aciertan  
A ser santos ni demonios*

D. Ángel se ha marchado cargado de valores, agotando sus posibilidades en lo biológico e incrementando lo espiritual. Cada día renunciaba más al mundo mientras se engrandecía en los valores espirituales. Él, como dijo el filósofo, luchó con firmeza en la vida y supo mantener la fe, por lo cual la Gloria que le esperaba es indudable.

Tras su muerte, con la salud quebrantada, el alma, como diría Platón, vuela hacia lo trascendente, en cuyo momento la barca de Anacreonte le pasó desde la orilla de la vida material, efímero y perecedera, a la de un mundo trascendente, espiritual e infinito.

D. Ángel ha sido paradigma —ejemplo a seguir— por todos nosotros, para siempre.

### **Prof. Domínguez Carmona**

Se ha resaltado con una gran dignidad y categoría la figura de nuestro amigo y maestro, el Prof. Santos Ruiz. Quiero modestamente resaltar una característica que me conmovía cada vez que lo saludaba, era el modo que tenía D. Ángel Santos de dar la mano, ese gesto que todos aplicamos algunas veces fríamente con un gesto banal de cortesía. Cuando Ángel Santos me daba la mano yo sentía que no era simplemente un contacto físico, sino que trascendía a algo que iba mucho más allá. Quiero transmitir ese sentimiento aquí en público.

### **Prof. Reinoso Suárez**

Quiero decir unas breves palabras en honor de D. Ángel Santos. Para ser breve, y puesto que la riqueza del personaje es tan extensa, voy a leer estas palabras. Caballero, gran maestro, científico y académico. El último día que coincidimos en una sesión de esta Real Academia Nacional de Medicina fue su última aparición aquí y nos sentamos juntos. En el salón de entrada me dirigí a él para

saludarlo y, después de una breve conversación, me preguntó si no tenía conveniente en ayudarlo a entrar en este anfiteatro y le contesté que era para mí un honor prestarle esa ayuda; en el trayecto y a la espera de las intervenciones hablamos de las respectivas familias y de la ciencia, y me explicó cuál era su criterio sobre los valores irrenunciables por los que se debía regir la convivencia en nuestra sociedad actual.

El primer conocimiento que tuve del Prof. Santos Ruiz fue de boca de destacados bioquímicos como Alberto Sois y Esteban Santiago, que me lo describieron como gran científico, fundador de una brillante escuela y pilar importante en la revitalización de la bioquímica en España. Hechos que me confirmaron más tarde discípulos de D. Angel como Federico Mayor, M.<sup>a</sup> Teresa Miras, que añadieron a estos calificativos lo de magnífico profesor, maestro y persona entrañable. La altura de algunos de sus escritos conceptuales me mostró al Prof. Santos como universitario, de criterios claros en ciencia, de principios sólidos y de ideas diáfanas en relación al comportamiento humano en la ciencia y en la sociedad. Todo esto lo he confirmado en estos diez años de convivencia en la Real Academia Nacional de Medicina. Su trato sencillo y amable, lo profundo y asequible de sus medidas intervenciones en las actividades de la Academia y la claridad de sus criterios, tanto en los asuntos más complejos como en los más habituales, han hecho de su amistad unos puentes de fresca sabiduría que yo al menos no podré olvidar.

Estoy seguro que hoy nos contempla con una leve sonrisa y su proverbial amabilidad, desde allí arriba, donde con toda seguridad su felicidad será eterna. No quiero dejar de saludar con el mayor respeto y afecto a su esposa, D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> del Carmen, hijos, nietos y bisnietos. Esa maravillosa familia de la que él hablaba con tanto entusiasmo.

### **Prof. Durán Sacristán**

Quiero intervenir en primer término para felicitar al Prof. Mayor Zaragoza, que ha hecho un estudio necrológico perfecto y una vibrante exaltación del discípulo al maestro, al que ha llamado padre. Para mí el Prof. Santos no ha sido un profesor con el que desgraciadamente haya tenido mucho contacto por razones de oficio y de tiempo. Pero tengo de él una idea muy clara; era un hombre

bueno, superior a lo que normalmente llamamos hombre bueno; era un hombre sabio, superior a lo que llamamos profesor erudito y competente, y era un hombre que representaba a la autoridad en sí mismo. Con estas cualidades, que para mí son las más relevantes, se encontraba uno con un hombre que por bueno, era respetuoso, era considerado, era atractivo con todos los demás, era super educado y en todo momento tenía algún rasgo o actitud para hacer a los demás la vida grata.

Esta bondad era extensa porque era un hombre que amaba a los demás hombres, solidario con los demás hombres y con sus funciones en todo momento, y respetuoso con los criterios ajenos hasta la saciedad. El carácter de hombre sabio ha habido ocasión de asumirlo aquí, porque en muchas intervenciones que ha hecho y alguna después de complicados debates entre biólogos competentes de esta sala, él ponía los puntos sobre las íes con una precisión inaudita, con un recuerdo perfecto de las materias de la bioquímica y además con una memoria y una erudición prodigiosas. Pienso que era un hombre que irradiaba autoridad entendida como un compendio de circunstancias que hacen que un hombre se irradie hacia los demás con poder, fuerza y persuasión basad en el hecho de que sea de una aristocracia moral e intelectual. Estas dos cosas las tenía Santos Ruiz desbordantemente, por eso, cualquiera que le viera se explicaba que fuera Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia y haber estado en muchas ciudades extranjeras, en el CSIC y haber sido el maestro de muchos profesores de bioquímica de este país. Su condición de hacerse médico en Salamanca y después farmacéutico en Madrid enriquecieron su biografía desde pequeño.

Quiero sumarme a las condolencias hacia su familia y asegurarles que me he sentido orgulloso de ser su amigo en la medida que he podido serlo.

### **Prof. Reol Tejada**

Fui brevemente discípulo de D. Ángel. Es mi tesis doctoral frustrada. En 1958, un año después de acabar la licenciatura y la milicia universitaria, recalé en el laboratorio de bioquímica de la Facultad de Farmacia de Madrid. Me encargó un trabajo sobre transaminasas, una materia muy importantes en términos de biología y de bioquímica.

¿Qué recuerdo del laboratorio de bioquímica? Recuerdo el clima de trabajo, la enorme categoría intelectual de los que allí estaban, la figura que irradiaba autoridad, sabiduría y bondad que era D. Ángel Santos Ruiz. En aquel laboratorio se soldaban las generaciones, unos ayudaban a otros y nadie competía por ir más allá de lo que es la lógica y normal competencia del propio trabajo bien hecho. D. Ángel ha sido luego una referencia permanente en mi vida y lo ha sido en estos últimos cinco años en los que estoy en la Presidencia de la Real Academia Nacional de Farmacia. Les puedo decir que tres o cuatro días antes de que le ingresaran, estuve hablando por teléfono con él más de 35 minutos, cosa verdaderamente extraña porque el Prof. Santos Ruiz acertaba inmediatamente en el diagnóstico del problema y en el tratamiento y lo hacía con brevísimas frases con esa lucidez que él tenía a pesar de sus 92 años.

No se puede entender al prof. Santos Ruiz sin Carmen, porque como ha dicho el Prof. Mayor Zaragoza, ella ha estado permanentemente presente y discreta. No se puede entender la obra ni la personalidad del Prof. Santos Ruiz sin su mujer. D. Ángel era de los que creía que después de la última cima no hay otra cima, es el horizonte infinito, que después de la noche no hay más noche, es el amanecer y, por consiguiente, D. Ángel era de los que pensaba que después de la muerte no hay más muerte, hay una vida mucho más plena. D. Ángel pasó ese umbral, que es únicamente la muerte, el quicio hacia otra vida, pasó ese umbral con la magnífica dignidad, la que transitó permanentemente por esta vida. Su ejemplo tiene que ser y lo es efectivamente una guía permanente para todos los que le hemos conocido.

### **Prof. Armijo Valenzuela**

La Real Academia Nacional de Medicina ha decidido celebrar este día, 14 de junio, Sesión Necrológica en memoria de su Académico de Número Ángel Santos Ruiz que, en vida, fue para mí un excelente amigo con el que tuve la suerte de compartir muchas horas de trabajo y múltiples Sesiones en esta misma Real Academia, toda vez que el Prof. Santos Ruiz ingresó en ella en octubre de 1991 y yo lo había hecho con algunos años de anterioridad; pero nuestra relación más estrecha se produjo en los Laboratorios Alter, en los que ambos fuimos técnicos durante decenas de años y, además,

con la circunstancia de que ambos compartíamos el mismo despacho y hasta la misma mesa de trabajo.

Los Sres. Académicos que me han precedido en este Acto, han puesto de relieve la extraordinaria personalidad científica y humana del Prof. Santos Ruiz y, por tanto, considero innecesario insistir sobre tales extremos, pero sí estimo conveniente destacar, dados mis muchos años de compartir horas de trabajo con el Prof. Santos Ruiz, su innata caballerosidad y siempre excelente comportamiento, en todas las ocasiones y circunstancias que se pudieran dar en nuestras actividades laborales y relaciones personales y hasta en las de cierta intimidad.

Mi intervención en este Acto la destino esencialmente a comentar la que fue mi relación personal con el Prof. Santos Ruiz, que me permitió comprobar su siempre perfecto comportamiento y extraordinaria caballerosidad, que puso de relieve en cuantos actos y actividades intervino, siendo tal su relevancia que creo firmemente que cuantos le conocimos y tuvimos la suerte de compartir con él horas de trabajo y de asueto y que, concretamente, conmigo fueron muchas, guardaremos para siempre la firme idea de que el Prof. Santos Ruiz era persona, además de muy inteligente, extraordinariamente amable.

Descanse en paz.

### **Prof. Tena Núñez**

Muchas gracias, Señor Presidente, agradezco muy sinceramente el honor que me habéis concedido pudiendo escribir y leer esta carta dirigida al Excmo. Sr. D. Ángel Santos Ruiz, como homenaje al hombre que con su ejemplo en todos los momentos de su vida dio a los que le rodeábamos, dejando huella imperecedera de sus cualidades científicas y humanas.

Como en esta concesión extraordinaria que me habéis dado sólo dispongo de unos minutos, comienzo la carta sin preámbulo alguno, puesto que mi deseo es demostrar públicamente mi agradecimiento hacia ti, Ángel.

Querido Ángel:

Para mí los jueves en la Academia Nacional de Farmacia serán completamente diferentes a los jueves en que charlábamos los dos

cordialmente y entonces existía para nosotros un antes y un después de nuestras conversaciones, especialmente dirigidas a Dios, es decir, al hombre cristiano que vive la Fe como tú la has vivido llegando tu ejemplo a todos los que te rodeábamos y por consiguiente también a mí.

El haberte conocido y conocer especialmente tu manera de obrar y tu trayectoria han influido de una manera extraordinaria en mí y te aseguro que han producido en mí la paz y la tranquilidad que tus actuaciones nos sirvieron siempre de ejemplo.

Tuve la satisfacción de conocerte hace ya bastante tiempo ya que nuestro primer encuentro fue en el «Lazareto de Baleares» cuando celebramos el Centenario de Orfila, el hombre que transformó la Toxicología Judicial y desde ese momento nuestro afecto fue en aumento.

¿Te acuerdas de nuestra primera conversación cuando nos conocimos? Fue el día que te comuniqué se te había nombrado Presidente de Honor del Congreso y tus palabras fueron, como contestación a mi pregunta, las siguientes: «¿Qué posibilidades de oír misa había en aquella isla antes de comenzar los actos científicos?». Yo me quedé sorprendido, ya que al día siguiente no era domingo, pero a pesar de ello tú insististe y a las 7 de la mañana nos presentamos en el puerto de la isla para ir a misa los dos; yo que te acompañé, quedé sorprendido de la forma en que asististe a aquella eucaristía.

Cuento este hecho porque a mí me sorprendió la forma en que habías actuado, ya que todo fue discreto y sin ninguna connotación especial.

Desde aquel día, siempre que podía hablaba contigo de las cosas más variadas que podían presentarse pero siempre encaminadas todas tus conversaciones hacia Dios.

La amistad se fue acrecentando cada día más y cada vez acudía yo antes los jueves a la Academia de Farmacia para poder hablar contigo un ratito, así fuiste influyendo en mi vida de tal manera que el asistir a la Academia representaba para mí un descanso, una paz y un aprender a tener la Fe que tú tenías.

Posteriormente pude comprobar que no eras sólo tú el que actuaba así, sino toda tu familia, pues cuando me comunicaron tu muerte, fui a verte inmediatamente y propuse rezar el Rosario en el mismo Tanatorio del Hospital, que por cierto resultó una verdadera delicia y lo dirigió una de tus hijas políticas. Me llamó la aten-

ción sobre todo que cuando llegaron las letanías, sin darles ninguna importancia, las dijo en castellano sin confundirse ni una sola vez, cosa que yo todavía no he conseguido hacer.

¿Te acuerdas, Ángel, de las conversaciones que teníamos sobre natación? y es que tú hasta más de los 80 años estuviste nadando en el Hotel Miguel Ángel. Yo me admiraba de la resistencia que tenías y de tantas cosas que también merecían toda mi admiración.

He descendido a hablarte de cosas intrascendentes porque lo más importante para mí ha sido la Fe que tenías y me has comunicado y que representa el hombre excepcional que eras y al que echaré de menos mientras viva.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Muy emocionado me sumo a todas las intervenciones que me han precedido. Con los años, el conocimiento de las personas se va incrementando. Cuando yo era interno en la Cátedra Médica con mi maestro Enríquez de Salamanca, posteriormente como Médico Ayudante, tuve varias ocasiones importantes para el conocimiento con el Prof. Santos Ruiz. Era excepcional en una cosa, yo sólo le conocía como profesor de la Facultad de Farmacia. Me presenté un día para comentarle que estaba iniciando un estudio sobre los lípidos sanguíneos y su metabolismo y al decirle que él tenía un gran conocimiento sobre estos temas, le solicité que me orientara en algunos aspectos. Me dijo que eran capítulos importantes que seguramente me ocuparían toda mi vida, porque son capítulos, temas, investigaciones que enamoran a la gente, como así fue.

Magnífica la exposición del Prof. Mayor Zaragoza. Gratitud al profesor académico, al profesor universitario, al gran experto en aquel entonces de los lípidos. Me brindó toda su ayuda en todos los momentos en los que fui a hablar con él. Gracias desde aquí en nombre del grupo que trabajaba conmigo, que nos supo aclarar la manera de introducirnos, la metodología y el camino a recorrer. El Prof. Santos Ruiz, en aquellos años y después fue uno de los grandes pilares de la Universidad Complutense. Me satisface mucho decirlo aquí en nuestra Real Academia Nacional de Medicina porque fue farmacéutico y médico dedicado fundamentalmente a la bioquímica y del que tanto aprendimos.

Quiero manifestar mi sincera condolencia a todos sus familiares.

También a sus discípulos, han perdido a un gran maestro que les ha prodigado de enseñanzas durante años. Por tanto, mi afecto también a la Real Academia Nacional de Farmacia, de que tantos años fue ilustre Académico y después Presidente. Mi más afectiva satisfacción por haberle conocido muchos años, por haber recibido de él muchas enseñanzas, muy especialmente metodológicas y de la vida misma. Todas sus palabras eran verdaderas lecciones. Un hombre como él descansa en paz, donde todos los que seguimos a Cristo deseamos llegar. Estoy seguro de que allí nos esperará si nos lo merecemos. Gracias por sus enseñanzas de todo tipo.

He dicho.

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE OCTUBRE DE 2005

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

**ALGUNOS ASPECTOS A CONSIDERAR  
DE LA MEDICINA EN LOS ALBORES  
DEL SIGLO XXI**

***SOME ASPECTS TO CONSIDER OF THE MEDICINE  
IN THE BEGINNINGS OF THE XXI CENTURY***

Por el Excmo. Sr. D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Académico de Número y Presidente

**CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA FUNCIÓN  
ALTERADA DE LOS DESMOSOMAS EPIDÉRMICOS  
EN EL HOMBRE**

***CLINICAL CONSEQUENCES OF THE ALTERED  
FUNCTION OF THE EPIDERMAL DESMOSOMES  
IN MAN***

Por el Excmo. Sr. D. ALFREDO ROBLEDO AGUILAR

Académico de Número



# **ALGUNOS ASPECTOS A CONSIDERAR DE LA MEDICINA EN LOS ALBORES DEL SIGLO XXI**

## ***SOME ASPECTS TO CONSIDER OF THE MEDICINE IN THE BEGINNINGS OF THE XXI CENTURY***

Por el Excmo. Sr. D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Académico de Número y Presidente

### **Resumen**

La ciencia médica basada en el saber de la estructura y función del hombre de las causas de enfermedad y de su tratamiento.

La Medicina aspira a conseguir la curación, la remisión de los síntomas y signos de enfermedad, recuperando LA NORMALIDAD o *restitutio ad integrum*, con el mínimo síndrome residual y tratamiento de éste si la hubiere y bien sea cardiovascular, digestivo, hematológico o psicológico.

El fin del médico es el tratamiento, lo más amplio y mejor posible, de los enfermos, en sus aspectos etiológicos, fisiopatológicos y evolutivos, con la profundidad que hoy día cabe hacer, es decir, en sus aspectos celulares y enzimáticos de los procesos alterativos.

*Los avances de la Medicina y la metodología, diagnósticos y tratamientos, médicos y quirúrgicos, han impuesto modificaciones formativas del currículum para ser actualizado, nuevo reto actual para elevar la calidad de aquél, incrementando el conocimiento de cada enfermedad, de su repercusión individual y capacidad de lesionar el órgano y los sistemas, celular y funcional, enzimática, así como la recuperación vital y las respuestas a los tratamientos preventivos inmunológicos, clínicos y quirúrgicos, y la evitación de complicaciones y recidivas.*

Para obtener buenos resultados, asegurando una correcta evolución y desarrollo de la MEDICINA, deben fortalecerse los objetivos y fines de la enseñanza médica: evitando la masificación, e incorporando a la docencia innovaciones, científicas básicas y clínicas, disponer de suficiente número de colaboradores docentes bien preparados y mejorar la docencia del doctorado y de las especialidades médico-quirúrgicas.

## Abstract

The medical science based on the structure knowledge and the man's function, illness cause and of their treatment. The Medicine aspires to get the cure, remission of the symptoms and illness signs recovering the normality or restitution ad integrum, with the same residual syndrome and treatment of this, and well being cardiovascular, digestive, haematological, psychological. In short, the doctor is the widest treatment and better thing possible of sick persons in their aspects etiological, physiological and evolutionary, with the depth that nowadays is necessary to make, it means, in their cellular and enzymatic aspects of the alterative processes.

The advances of the medicine and methodology, diagnostic and medical-surgical treatments have imposed formative modifications of the curriculum to be upgraded, new current challenge to elevate the quality of that, increasing the knowledge of each illness, of their individual repercussion and capacity to injure the organ and systems, cellular and functional, enzymatic, as well as of vital recovery and the answers to the immunologic, clinical and surgical preventive treatments, and to avoid complications and relapses.

To obtain good results assuring a correct evolution and development of the medicine, the objectives and ends of the medical teaching basic and clinical scientific innovations, to have enough number of very prepared educational collaborators and to improve the teaching of the doctorate and of medical-surgical specialities.

La MEDICINA de las últimas seis décadas se ha distinguido por un avance incesante, fruto de los hallazgos numerosos en sus diversas ramas y en sus ciencias básicas.

La MEDICINA GENERAL mantiene brillante potencial formativo y es la base, en cierto modo, de las ESPECIALIDADES MÉDICAS que imponen nuevos CURRICULA para los que el alumno y el titulado médico deben enfrentarse desde los primeros años, en las asignaturas preclínicas y después a lo largo de su profesión a orientaciones más amplias, con mayores exigencias y responsabilidades.

El desarrollo del aprendizaje de la Ciencia Médica descansa sobre los mismos pivotes que antaño: la Estructura, la Función y las Causas de la enfermedad y su Tratamiento. La Estructura, la Anatomía y la Histología profundizan en lo metodológico, y se conocen la intimidad de tejidos, células, órganos y su engranaje funcional, en la normalidad, Fisiología, y en lo patológico, FISIOPATOLOGÍA, con sus aspectos topográficos.

Ha sido obligado y lógico el estudio de las interrelaciones estructurales y funcionales en todas las topografías, por ejemplo, a nivel renal, estructura y función del glomérulo renal y en los túbulos; formación de orina, a nivel hepático, macro y microscopia del lo-

bulillo, formación de la bilis, secreción y excrección biliar, macro y microscopia de la circulación hepática.

Y con todo ello, el notorio avance de la Clínica que ha transcrito en paralelo al desarrollo científico en dos grandes campos: lo histológico, fisiológico y fisiopatológico y, en especial, en el terreno de lo enzimático específico y en la estimación etiológica microbiológica, que ha superado cuantas expectativas se habían generado; hoy día, cada enfermedad infectiva supone un entendimiento de los factores etiopatogénicos, unos directos, bacterias, virus, etc., únicos o múltiples, otros «reactivos» de respuesta orgánica, inflamatorios, necróticos, degenerativos, encaminados a destruir o modificar la causa o a modificar las alteraciones estructurales y funcionales provocadas, otros a reconstruir los tejidos dañados y recuperar la plenitud de sus funciones.

Los cambios alterativos celulares son de intensidad variable desde los propios de la inflamación a la muerte celular, y dos posibilidades, una terminal irreversible, sin recursos de recuperación, otra con mayor capacidad repositiva y ésta de diverso grado, desde pobre, limitada, sin apenas posibilidad funcional, hasta una al principio breve, escasa renovación celular y después más o menos completa, incluso a una «restituto ad integrum» con notoria reparación y bien demostrada, estructural y funcionalmente.

¿Es esto cierto? No cabe dudarlo por ejemplo en muchos procesos y enfermedades. Al menos, desde el ángulo meramente clínico, se llega a conseguir la curación en entidades hepáticas agudas, virales o de otra naturaleza (si bien son las menos), como en procesos inflamatorios ganglionares (adenitis), en procesos secretorios glandulares, bien sean digestivos, pancreáticos, gastrointestinales, bronquiales y menos veces renales. Ahora bien, ¿hasta dónde se considera «CURACIÓN» en la Clínica?; considerarse «proceso clínico curado» cuando el «cuadro clínico» ha remitido, y en los que constituyen sus síndromes relevantes, desaparición o remisión de la fiebre, si la hubiere, de la astenia y postración, que no suelen faltar, de la anorexia y el desánimo, de la sensación subjetiva de enfermedad, «el paciente deja de sentirse enfermo», y por la remisión de los «test de inflamación» (normalización de la sedimetría si ésta se había acelerado, regresión de la leucocitosis, de la neutrofilia, de la desviación izquierda a nivel del hemograma, recuperación de los niveles enzimológicos hasta la normalidad, y de la histología celular parenquimatosa y conectiva por técnicas metodológicas múltiples).

¿A qué calificamos y estimamos como REMISIÓN del síndrome subjetivo de enfermedad? El enfermo «deja se sentirse como tal» y nos lo comunica y expresa según su cultura y hábito y de forma peculiar: «esto ha cambiado», «me siento bien», «estoy nuevo», y es diferente según el «tipo» o calidad de la enfermedad, la topografía lesional, la intensidad del proceso patológico, la «capacidad de respuesta» del sujeto, unos más impresionantes que otros, en los que se «derrumba su moral», su capacidad psicofísica frente al hecho patológico.

La CURACIÓN supone la regresión o remisión del síndrome clínico subjetivo y objetivo psico-físico, situación de la que el paciente, que deja de serlo, tiene plena conciencia, y se comporta exactamente como aquel que anteriormente no estuvo enfermo y sin que tenga síndromes residuales físicos ni psicológicos. Esta restitución a la NORMALIDAD difiere en su frecuencia, elevada en sujetos normales, fuertes, jóvenes y en la edad media de la vida o incluso en la madurez, siendo esta «vuelta a la normalidad» una prueba de inestimable valor funcional que avala, tanto como la serie de análisis y exploraciones, la deseada RECUPERACIÓN.

Al médico general, como al especialista, clínico o quirúrgico, les incumbe el DIAGNÓSTICO, después de sobrepasada la enfermedad, de comprobar si persiste «SÍNDROME RESIDUAL» alguno, así como el tipo o calidad del mismo, para tomar las medidas oportunas para evitar que se perpetúen las alteraciones que, a su vez, pueden ocasionar nuevas situaciones patológicas, algunas que pueden pasar desapercibidas. El TRATAMIENTO de las patologías residuales, siempre basado en pruebas etiológicas, estructurales, anatomopatológicas, microbiológicas y funcionales, es imperativo para conseguir la desaparición de toda la patología residual.

De igual forma que las patologías primarias, las residuales, dependen mucho de la capacidad de respuesta del enfermo, y son capaces de generar complicaciones, entre otras, la subjetivación del mismo, creando la base de futuras patologías orgánicas y psicológicas.

En el análisis de un grupo de enfermos, observamos, unos, con gran «presteza de ánimo», «schrockenheim» de los alemanes, de fuerte preparación moral, psico-física, frente a la adversidad, que siempre supone la enfermedad y el «sentirse enfermos», con «ganas y fuerzas» para luchar y llegar a vencer el proceso patológico, podríamos significar que son «animosos» frente a la enfermedad, no

decaen ni se dejan vencer por ésta, y ¿en qué consiste esta fuerza o animosidad excelente? He estudiado a un número suficiente de ellos que consideramos poseen intensa preparación doctrinal, religiosa, moral, ética, en los que en diversas circunstancias en modo alguno decae «su ánimo de lucha»; pero ¿en qué consiste ello?

Difícil de conocer y de analizar ¿cuál y cómo son sus resortes morales que puestos en marcha proporcionan firmeza física y moral al paciente? No tenemos duda ante una enfermedad, igual para unos y otros; unos, de fuerte ánimo, otros, más débiles. Pero, ¿en qué consiste esa «fortaleza de ánimo»? y ¿cuáles son sus características psicológicas? ¿dónde residen? Desde el punto de vista médico, tal como nosotros somos, ignoramos el por qué de dicha actitud ¿cuál es su soporte psicológico? Nos parecen personas de fuerte moral, estructura somática reactiva estimada como normal, escasa o mínima patología previa, que apenas afecta a la esfera psicológica, normorreactivas podrían ser tituladas incluso ante adversas circunstancias vitales.

Ciñéndonos a los *síndromes residuales*, que pueden ser diversos en calidad e intensidad, tampoco sabemos explicar el por qué de estas diferencias y que son de dos tipos. Unas orgánicas, cimentadas en ciertas costumbres inmunodefensivas creadas al cabo de años, otras dependientes del grado de susceptibilidad o de resistencia.

El SÍNDROME RESIDUAL es muy variable, de mayor o menor duración, de mayor o menor intensidad, afectando a uno u otro sistema orgánico, como son los síndromes cardiovascular, el digestivo, hepático e intestinal, el hematológico, y del que son ejemplos las anemias cronicadas y persistentes a pesar de tratamientos apropiados y el tan frecuente «fallo general» por escasos recursos defensivos frente a cuadros patológicos de diversa índole, y motivos por los que el enfermo no termina de remontar su enfermedad.

Estos síndromes residuales son tan frecuentes hoy día como antaño, son motivo de reiteradas consultas clínicas, que sobrecargan a internistas y especialistas, que obligan a unos y a otros a reiterar pruebas de todo tipo y consultas que inquietan severamente a familiares, que saturan servicios clínicos, laboratorios, etc..

La amplitud y el desarrollo constante de las ciencias básicas y clínicas de medicina exigen mantener el actual currículo, cinco a seis años de licenciatura y sería un grave error disminuir su duración, se abocaría a dificultades formativas. Las enseñanzas de las ciencias básicas de la medicina, y a partir del tercer año, iniciar el aprendi-

zaje práctico, con estancias en los diversos Servicios Clínicos Hospitalarios (consultas y salas), ajustando bien el número de alumnos a las posibilidades de camas, número de colaboradores en los Servicios, labores prácticas. Existe amplia experiencia al respecto adquirida en los últimos años y debe mantenerse lo conseguido.

Es esencial utilizar lo conocido psicológicamente del médico en todas sus etapas formativas: situación media del alumno cuando termina el bachillerato, eterna opinión y discusión en cuanto a que debe establecerse: ¿examen de ingreso en la Universidad o en una Escuela Especial, o bien estimación de las notas del Bachillerato? (para nosotros de menos valor que el examen), estudio lo más objetivo posible de las aptitudes del alumno, exámenes teórico-prácticos, curso por curso, de las asignaturas constitutivas del currículo, y en algunos países y Facultades (ha dado inmejorables resultados el examen al final de las Preclínicas), intensificar la exigencia en los últimos años de la labor práctica que debe ser más obligatoria y bien establecida, con el concurso de los médicos ayudantes de Clínicas, supuesta una mejoría de la enseñanza teórico-práctica. El examen de Grado debería formalizarse para comprobar que el futuro e inminente médico tiene conocimientos bien probados para ver y tratar enfermos. Sabemos que la masificación impone otras conductas que no son muy adecuadas al logro de médicos bien preparados.

El enfermo, objetivo esencial de la actividad del profesor médico, requiere para su correcto diagnóstico y terapéutica, un conocimiento de la PATOLOGÍA y del saber holístico, etiológico y fisiopatológico clínico y, como es natural, psicológico del enfermo, ser humano necesitado del cuidado médico.

Para cumplir estos fines, el MÉDICO debe incrementar continuamente su formación en este sentido y para ello, conocer con mejor y más amplitud y profundidad, al hombre que llega al médico con pérdida o deterioro de salud, angustiado y deseoso de su atención y de sus conocimientos.

Tal como está la Medicina, la práctica profesional, ¿qué nos dicta nuestro conocimiento al cabo de más de 50 años de aquella? El médico actual y el de los años futuros deberá conocer más y mejor al HOMBRE sano y enfermo, ya que el hombre es el motivo «esencial» del quehacer médico en momentos del auge experimentado por todas las CIENCIAS.

Propugnamos y defendemos intensificar el tiempo dedicado a

fomentar el saber fisiológico y fisiopatológico del hombre, lo que se debe hacer en los primeros años del currículum, cuando se efectúa el conocimiento de la estructura y función de aquel (Anatomía, Fisiología y Fisiopatología, Histología e Histopatología general, Microbiología). En estos años tan formativos tiene lugar, a continuación, la **PATOLOGÍA GENERAL**, (piedra angular básica formativa, y por lo que conocemos, comparando curricula con estudios médicos en el extranjero, éxito decisivo de la **PATOLOGÍA GENERAL** en la enseñanza médica en España, que debería seguir fortalecida y situada al inicio de la Patología y bien cimentada con mayor número de tiempo de docencia en nuestras Facultades, en parte debido a los años que se ha sufrido por la masificación, y se debe a no disponer de un profesorado, en número, bien preparado para la enseñanza de esta fundamental disciplina (Fisiopatología, Patología General). Estas materias han ocupado a los Profesores que han defendido con gran denuedo y apasionadamente la mejoría de la Enseñanza de la Medicina (Jiménez Díaz, Enríquez de Salamanca Danvila, Pedro Pons, Andreu Urrea, Carmena Villarta, Díaz-Rubio García, Casas, López García, Fernández Cruz, Valdés y un largo etcétera.

Los trabajos científicos y clínicos de los antedichos y muchos otros en los aspectos etiológicos se enriqueció gracias a los hallazgos causales de los procesos morbosos, bacterianos, virales, parasitarios, por hongos, y a la par, permitieron conocer sus técnicas terapéuticas (quimioterápicos y antibióticos). Ahora bien, en honor a la investigación ésta debe tener lugar preferente que en gran medida ello ha sido posible por el avance del saber médico, de la esencia misma de la enfermedad, base patogénica de la Enfermedad, es decir, de la base alterativa de los procesos patológicos en órganos, tejidos, sistemas enzimáticos y a su vez, la respuesta tisular a la alteración.

La enfermedad altera órganos, células y sus sistemas enzimáticos. Las modernas técnicas de estudio añaden poco a poco signos y formando un cuadro lesional, en parte bastante peculiar de cada entidad clínica y fundamento de las posibilidades diagnósticas.

Las exigencias de la Clínica y los Avances Metodológicos propiciaron el establecimiento de las **ESPECIALIDADES MÉDICAS**, unas clínicas, otras quirúrgicas y algunas propiamente médico-quirúrgicas y todas ellas, brillante brote de desarrollo científico teórico-práctico del que en gran manera ha dependido el avance de la Medicina en los últimos decenios.

A su vez, este incesante desarrollo de la Medicina ha supuesto cambios en la estructura docente, nuevas necesidades y requerimientos en la FORMACIÓN DEL MÉDICO ACTUAL, han recomendado y hasta exigido modificar el currículum para «actuarlo». Nuevo reto.

El diagnóstico, siempre, antes y ahora, y sin duda, mañana, difícil, a pesar de los avances de la Metodología y de nuevas técnicas físicas, bioquímicas, enzimáticas y clínicas. El diagnóstico clínico general se cimentaba, e igual ahora, en el interrogatorio del paciente, recogiendo con los detalles necesarios los ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES médicos de interés, para lo que es preciso conceptos clínicos bien formados por parte del interrogador, huyendo de datos que por supuesto serán «periodísticos» pero sin interés alguno médico.

De seguido, debe constar el GÉNERO DE VIDA Y LA ALIMENTACIÓN del sujeto, así como su PROFESIÓN, habida cuenta las enfermedades relacionadas con ello. Son las ENFERMEDADES PROFESIONALES, en las que se debe indagar el tiempo de dedicación.

Juzgamos esencial solicitar del paciente el grado y duración de su actividad física y cerebral y los cambios que la evolución clínico-patológica haya determinado en unos y otros. Igualmente son de interés las características sociopolíticas, económicas y ambientales, ya que ejercen notoria influencia sobre el sujeto, que deben ser analizadas como posibles mecanismos alterativos y su génesis alterativa psicofísica.

Difieren las diversas CAUSAS DE ENFERMEDAD en mayor o menor grado en la repercusión etiológica. Unas bien toleradas, apenas sobre órganos y funciones, otras si lo hacen de forma bien distinta.

Sujetos hiporreactivos o normorreactivos, otros hiperrreactivos y hasta disreactivos, con anomalías en sus respuestas y motivos de nuevas patologías que hasta cabe se independicen y constituyan o simulen nuevos procesos patológicos.

El médico va conformando su opinión sobre posibilidades clínicas del paciente que tiene ante sí, cuando llega el momento culminante de la EXPLORACIÓN, que debe ser lo más completa posible desde la perspectiva PSICO-FÍSICA.

Es fundamental percibir y es lo más difícil, lo que más exige máxima experiencia de auténtica práctica del clínico, «EL GRADO DE AFECTACIÓN DE LA ENFERMEDAD AL ÁNIMO DEL ENFER-

MO». Gravedad o no del proceso clínico. ¿Es consciente el enfermo de la intensidad y posible gravedad de la enfermedad que le afecta? ¿Cómo es su ánimo de lucha? ¿Siente miedo? ¿En qué consisten las diferencias? ¿Dónde reside y en qué reside el motivo de una respuesta anómala y en qué consiste? ¿Qué peculiaridades a nivel celular?. Caben alteraciones de los sistemas vinculados a las membranas celulares o de la reposición enzimática de las estructuras celulares: mitocondrias, retículo endoplásmico, en fin, de las organelas celulares.

El ideal sería conocer la patología íntima de los diversos sistemas celulares y la capacidad repositiva de los mismos ¿cómo readquirir sus características funcionales que protegen la vida celular y los factores influyentes en el ciclo metabólico celular?

Son específicos de la enfermedad sus íntimas alteraciones, no del todo bien conocidas, orgánicas o disfuncionales, acá y acullá y esencial motivo de los síntomas y síndromes celulares, y por tanto, ¿cómo influir para corregirlos y revertir lo alterado y reverdecer la normalidad celular? Quedan aún zonas oscuras en lo interpretativo de los mecanismos que intervienen en la recuperación celular.

A los pocos años del estudio sistemático de cada enfermedad en sus aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos y clínicos, siguió, en paralelo, la comprobación de factores predisponentes y determinantes, así como las adquisiciones terapéuticas, algunas tan brillantes que permitieron erradicar o disminuir su frecuencia.

Creencia unánime de los científicos, biólogos y clínicos es continuar aportando hallazgos etiopatogénicos que permitan mejorar los resultados terapéuticos, y cuales son los pasos entre la acción causal y la aparición de los síndromes clínicos. Hay cierta especificidad entre la causa y las lesiones en órganos y sistemas celulares, si bien a veces una causa origina distintos tipos celulares lesionales, degeneración, inflamación, necrosis o muerte celular. Posiblemente cabe alguna explicación en las variedades enzimáticas celulares. Ciertas variedades peculiares bioquímico-enzimáticas pueden modificar las formas de reacción y el tipo lesional ante un determinado factor etiológico. Consideramos que las diferencias en los mecanismos lesionales pueden establecer diferentes terapéuticas. Será de gran interés conocer el porqué de esas diferencias para modificar terapéuticas.

No bien conocidos son los factores que cambian la evolución de la enfermedad. ¿Qué factores alteran el mecanismo lesional de un proceso patológico, son conocidos?, ¿existen variables reactivas in-

individuales y cómo variarlas? Lo que equivale a pretender modificar la respuesta individual ante una enfermedad. Muchas infecciones son bien conocidas en sus aspectos evolutivos espontáneos o bajo la acción de quimio-antibióticos, pero también hay otras muchas que no lo hacen de igual forma. He aquí las disyuntivas y dificultades, bastantes ejemplos se nos presentan. ¿Cómo modificar la respuesta de una infección o sepsis estreptocócica para que en el curso de ésta no se produzca la temida y temible reacción patogénica disreactiva, que interviene en la génesis de la complicación renal?

En muchos hechos evolutivos se ha implicado, y con suficiente razón, a los mecanismos autoinmunes reactivos, deberíamos decir inmunopatológicos, y que a veces cabe impedir por tratamientos inmunológicos, y de lo que se infiere que en varias circunstancias clínicas etiológicas y epidemiológicas similares cabría establecer una **TERAPIA INMUNOLÓGICA PREVENTIVA**, y que en un número bien notorio de casos se impediría, profilácticamente, la eclosión de un proceso ulterior complicativo grave. De hecho es así y puede impedirse la aparición de una segunda enfermedad complicativa renal, en muchos casos, endocardítica u otras en la evolución de graves sepsis.

Y en estas situaciones clínicas, en estos procesos que afectan a no pocos enfermos, ¿qué características tienen éstos? ¿qué factores se implican en la enfermedad complicativa? Se considera una reacción disreactiva general o en el tejido tal o cual, en particular, reacción privativa de algunos pacientes, que características poseen éstos bien distintas de los que tienen «los normales no disreactivos», en los que no aparecen las complicaciones.

En el momento presente son mayoría los sujetos en los que normales, desde el punto de vista genético, inmune, nervioso, vascular, enzimático, etc., «normales en suma», no desarrollan enfermedad complicativa alguna, ante una infección estreptocócica o de otra etiología. En otros, las mismas causas generan complicaciones sin duda por un substrato orgánico genético o adquirido con complicaciones renales, vasculares, etc.. ¿Cuáles son las causas de tan desigual comportamiento?

Otro grupo son las respuestas a los tratamientos ¿a qué son debidos los «casos resistentes» a una acción terapéutica bien indicada y efectuada? ¿y cuando los tratamientos adecuados no resultan eficaces o permiten evolución hacia síndromes residuales y resistentes y complicados?

Hemos comprobado varios motivos. Descartados aquellos por inadecuada indicación: formas resistentes genuinas, otras, verdaderas formas atípicas, en intensidad y topografías o en pacientes con diversas peculiaridades, de tipo general o parcial, sujetos con respuestas hiporreactivas u otros con reacciones atípicas.

Se aconseja incrementar los estudios clínicos y analíticos en sujetos con clínica parcelar. ¿Por qué se alteran unos y no otros sectores o parcelas? ¿cómo influir en ello?. El estudio de los enfermos que se desvían de la conducta reactiva típica reviste trascendencia y se podrán aclarar muchas incógnitas y abrirá nuevos caminos y cauces interpretativos.

En general, pensamos hoy «motivos generales», vinculados a la forma de ser reactiva individual, «personal», en suma, al tipo de reacción inmune y a la meiopragia alterada de algún sistema celular, por causas uni o multiorgánicas afectando estructuras biológicas. No son totalmente conocidos los factores intervinientes como determinantes, predisponentes o directamente causales hereditarios, vasculares (hipo e hipervascularización), neurológicas (alteración del neurotropismo y de la inervación), bien sean tróficas titulares, defectos de la capacidad reparativa, de la regeneración tisular (reparación tisular anormal), defectuosa aportación de nutrientes celulares.

El avance de la Medicina ha propiciado magníficos resultados clínicos, pero aún persisten dudas importantes que sólo la dedicación científica y médica permitirán aclarar y resolver. Esta es nuestra esperanza.

Varias son las propuestas fundamentales para asegurar la correcta evolución y desarrollo de la medicina:

- Mantener adecuada relación entre el número de alumnos con el de profesores.
- Evitar la masificación.
- Incorporación a la docencia de innovaciones científicas.
- Actualizar las técnicas de investigación básica y clínica.
- Incrementar la enseñanza práctica en asignaturas básicas y clínicas.
- Disponer de suficiente número de camas y de colaboradores clínicos en servicios hospitalarios para la enseñanza práctica.
- Rigurosa capacidad clínica del alumno para aprender y del profesor para enseñar.
- Estimular y favorecer la capacidad docente del profesorado a todos los niveles.

- Fomentar y ampliar el conocimiento de idiomas.
- Favorecer estancias de profesores en clínicas y centros en el extranjero.
- Favorecer relaciones entre profesionales e instituciones científicas y médicas.
- Mantener los seis años actuales para la licenciatura.
- Estimular el doctorado y la adquisición de especialidades.

## INTERVENCIONES

### Prof. Rey Calero

Muchas gracias, Prof. Schüller, porque con sus cincuenta años de experiencia nos ha demostrado lo que supone toda una vida dedicada a la enseñanza y al ejercicio de la medicina. Indiscutiblemente es algo impresionante haberle escuchado, porque está poniendo los puntos sobre las íes de muchos problemas. Hace poco escuchaba yo al gran ensayista francés Schwan Scheiber que decía que la medicina del siglo XXI consistía en saber unir las ciencias de la vida con las ciencias del espíritu, y realmente nos ha marcado el mensaje que nos ha dado, concretamente cuando nos habla de la fortaleza de ánimo, ese espíritu que realmente está avivando la vida de los pacientes.

Realmente, el médico que ejerce la medicina está ejerciendo una medicina que toma unas decisiones importantes, y se ha dicho que el médico es el que va a tomar decisiones importantes sobre algo que tiene una serie de datos inciertos, y efectivamente, cuando se habla de diagnósticos y la dificultad de manejar esos datos inciertos es como utilizar el arte de lo incierto dentro de la ciencia de las posibilidades. Tenemos en cuenta que el médico que ejerce esta medicina está en una situación social que ha cambiado de una manera importantísima. Los cambios de los procesos sociales, los cambios de las organizaciones sanitarias, donde si el médico quiere lo mejor para sus pacientes, indiscutiblemente eso cuesta dinero y detrás hay un gestor que lo que quiere es buscar certeza en aquella incertidumbre en que se basaba la medicina por esa dificultad de conocer los síndromes y los síntomas.

Esos avances tecnológicos con el manejo de la información abusiva que recibimos en cada momento, realmente se necesita un espíritu

crítico que sepa sobrepasar a todo ese exceso de información, pero no olvidemos que la medicina es una profesión de servicio; el que no vive para servir no sirve para vivir, y para vivir esta medicina hace falta esa idea de servicio. A los alumnos del último curso de Medicina siempre les he dicho: hasta ahora hemos intentado que aprendáis a aprender, ahora tenéis que aprender a comprender al paciente.

### **Prof. Sánchez García**

Coincido plenamente con el Prof. Rey Calero. El Prof. Schüller fue mi maestro, hace ya cincuenta años, en el Hospital General. Coincido en la mayoría de las cosas que ha dicho, pero quiero hacer algunos comentarios. Algo que me ha llamado profundamente la atención es que la longevidad de la población en el momento actual es grande. ¿Eso cambiará la faz de la medicina?, ¿es distinta la geriatría de la medicina interna? Hay nuevas enfermedades que van a llegar, como es la gripe aviar. Otro aspecto muy importante es que ahora estamos mirando hacia la tecnología, y ésta lo va a resolver todo; uno de los medicamentos naturales más útiles fue la penicilina y probablemente en el futuro será igual, como han sido las aspirinas, las estatinas.

El médico se tiene que poner en este momento en contacto con las técnicas farmacogenómicas y farmacogenéticas que van a cambiar la faz del ejercicio médico. ¿Quién se ocupará de las personas mayores cuando la seguridad social no pueda contribuir a sus pensiones?, ¿quién se ocupará de sus últimos años?, ¿será importante llevarlos a residencias y regalarles una visita cada quince días?, ¿se podrá en este siglo que está empezando a cambiar la evolución de las enfermedades neurodegenerativas?

### **Prof. Lucas Tomás**

Felicitar al Prof. Schüller por esta conferencia tan densa que nos ha regalado. Empezó hablando de los síndromes clínicos subjetivos y de los síndromes residuales. En este momento, en el siglo XXI, se está produciendo una modificación social muy importante, que hace que haya un cambio en la situación del paciente. El cambio social hace que el apartado que usted ha comentado acerca del síndrome residual, nosotros tengamos unos datos muy importantes y comple-

jos. En el año 2002 en Estados Unidos, como se sabe, las cirugías reparadoras de la cara han aumentado un 280 % en relación con el año anterior. Nosotros hacemos parte de esta cirugía y tenemos el síndrome residual, y cuando termina la operación el paciente se siente defraudado porque pensaba que iba a estar mejor, más guapo. El síndrome residual no aceptado por el paciente socialmente cualificado, según él, es el residuo de una enfermedad que era leve.

Todos, en nuestras especialidades, tenemos enfermedades, todos tenemos enfermos funcionales, enfermos que no apoyan su sintomatología en una lesión orgánica; en mi especialidad tenemos por lo menos diez sin apoyo orgánico alguno. Estos pacientes no hemos sabido cómo tratarlos y los hemos mandado al psiquiatra porque creemos que en el fondo de ese proceso es psicológico. Pero aparece una novedad en el siglo XXI, una variable social, que es la información disponible en Internet. El paciente viene socialmente con una formación diferente, por lo que creo que es imposible curar a estos enfermos de síndrome clínico subjetivo.

### **Prof. Moya Pueyo**

Quiero felicitar al Prof. Schüller por lo interesante de su conferencia y por lo que uno aprende a través de lo que transmite y la manera de hacerlo. Quiero hacerle una pregunta concreta: he hablado en repetidas ocasiones de la necesidad de que se mantengan los planes de estudios de medicina con una determina extensión, cuestión que por supuesto comparto. Quiero hacerle ver los peligros que existen para ello; hay que tener en cuenta que la enseñanza de la medicina ha tenido planes de estudio de siete años efectivos y que esa enseñanza va unida a un incremento de la actividad por parte de los alumnos y de los profesores muy superior al resto de las enseñanzas, en líneas generales, un 50 % más. El número de horas semanales de un estudiante de medicina es un 50 % superior al economista, al abogado, al farmacéutico, o a otros muchos. Esto es una realidad y ya no se puede incrementar más; son 900 horas lectivas al año, mientras que las otras no pasan jamás de 600, ya que así está previsto.

Después de los seis años tiene que invertir uno para ingresar en el sistema MIR, que a fin de cuentas es un año, y luego tienen que hacer una especialización que dura cuatro o cinco años. Por esa vía resulta que hasta los 31 años hay un número determinado de pro-

fesionales médicos que no salen a trabajar libremente, cosa que no tiene precedente en ninguna otra profesión, y la expectativa de vida no llega a compensar en modo alguno esta situación que se ha producido en la actualidad.

Existe otro hecho claro y evidente también en otros países avanzados, y es la aparición de carreras de ciclo corto para operar en el campo de la asistencia sanitaria, como por ejemplo el óptico, el podólogo, el psicólogo; esto es una clara realidad. Yo quiero saber cómo se pueden reconciliar estos problemas de la extensión de la licenciatura.

### **Prof. Díaz-Rubio**

Me sumo a las felicitaciones que han sido realizadas por otros compañeros y matizar que han sido 60 los años que hace desde que D. Amador terminó la carrera, y es la historia viva de lo que ha pasado más de la mitad del siglo xx en este país, y habiendo conocido a muchos profesores de la primera mitad del siglo pasado. Lo que transmite el Prof. Schüller en el denso discurso que nos ha presentado en el día de hoy es una reflexión muy profunda de los cambios que se han producido en la medicina, y que estamos acometiendo en los albores del siglo xxi.

Hay una reflexión que me he hecho en los últimos días y es como consecuencia de la proclamación como Premio Nobel de Medicina a los médicos australianos Warren y Marshall por el descubrimiento del helicobacter pylori. El avance tecnológico que se ha producido en estos últimos treinta años ha sido verdaderamente exuberante, aplastante, ha modificado todos nuestros conocimientos, conceptos, conductas y habilidades. Lo que hemos hecho es apostar más por la tecnología, la inversión en investigación, por lo cada vez más complejo, pero siempre separándolo de la relación médico-enfermo, la relación con lo más simple, que es la observación.

¿Cuánto se ha invertido en el siglo xx en el estudio de la úlcera gastroduodenal? Se ha invertido durante 80 años en mil teorías que no han servido para nada, y de pronto un día, un residente observa algo que es anormal, se lo comunica a su jefe, éste duda de lo que le comunica el residente, finalmente le hace caso y de un cultivo sale un descubrimiento que ha cambiado lo que era una de las enfermedades más importantes que hay en la humanidad, porque todavía sigue existiendo.

En España, a principios de los años 90 había aproximadamente 4,5 millones de pacientes con úlcera péptica; hoy día los que hay son porque no han ido al médico, o los que tienen úlcera péptica ligadas a otras etiologías. A lo mejor, lo que tenemos todos delante de nuestros ojos no lo estamos viendo porque estamos deslumbrados por tener becas de investigación importantes en cuantía, deslumbrados por la alta tecnología, por lo que nos viene de países mucho más desarrollados que el nuestro; la mayoría de los importantes descubrimientos que se han realizado en los últimos cincuenta años han sido basados en la observación, es más, incluso los avances farmacológicos más importantes que se han producido no han sido en base a sofisticados sistemas ni a grandes inversiones; ahora sí, ahora lo está haciendo con fármacos que la sociedad no puede asumir.

¿Qué va a pasar en una sociedad en la cual estamos empezando a ofertar fármacos que aportan muy poco, algo muy marginal a lo que otros fármacos anteriores tenemos, y que lo que hace es encarecer de una forma muy importante. Mi reflexión es sobre el aspecto de la investigación basado en la observación y también hacerle una pregunta en su vivencia de más de medio siglo de experiencia clínica, era sobre qué aportación o qué descubrimiento le ha impresionado más y le ha hecho reflexionar sobre todo lo que ha ocurrido a lo largo de su vida profesional.

De nuevo, enhorabuena.

### **Prof. Jiménez Collado**

Me levanto para intervenir muy brevemente, primero, unirme a todas las felicitaciones que se han hecho por la magnífica conferencia que nos ha impartido el Prof. Schüller. Voy a hacerlo desde un punto de vista superponiendo mis criterios a los del Prof. Moya; esto es una pequeña ventaja porque como estas sesiones están expuestas *on line*, se recoge íntegramente lo que aquí decimos y, por tanto, yo he apuntado a lo largo de la conferencia que nos ha dado una serie de puntos, de los cuales solamente voy a hacer hincapié en dos; primero, nos ha dicho que hay que crear una nueva profesión de médico en el siglo XXI, yo estoy totalmente de acuerdo y mi pregunta es ¿qué médicos se están creando en estos momentos? Se habla de aumentar profesorado, relación médico-alumno-profesor..., y mi segunda pregunta es ¿existe cualificación docente con los nuevos sis-

temas de acreditación del profesorado? Yo personalmente creo que no; no se puede aceptar como profesor universitario mediante una evolución de dos ridículos ejercicios, el primero es un currículum que luego no tiene prácticamente ninguna valoración, que se elimina en dependencia a criterios muy personales de los siete miembros del tribunal; yo he estado en estos tribunales y sé lo que se hace. En mi especialidad no es posible, en época normal, lo digo con la televisión y que esto sea en nuestro país, en España como nación todavía que se pueda decir, que un catedrático de anatomía que ha salido hace ocho meses cuando se le pregunta cuántas horas ha dedicado a la disección macroscópica y responde que hace tres años que no entra en una sala de disección, ese señor que hoy es docente y catedrático hasta los 70 años ¿está cualificado para dar una formación de futuros médicos? Yo creo que no.

Si el primer ejercicio es ridículo, y lo digo así públicamente para que pueda ser recogido, el segundo es aún más, porque es un ejercicio de investigación, que lo puede haber hecho uno o que se lo haya hecho alguien, y evidentemente no es de discusión entre los miembros del tribunal porque lo conocen 24 horas antes de que se realice, y nada más, porque con esos dos ejercicios se vota y se saca a una persona; no hay ejercicio práctico, no hay un ejercicio que se sepa del programa, se le pide incluso cuántos programas ha impartido a lo largo de su vida previo a presentarse a esa oposición, y dice que ese programa no lo ha explicado en medicina porque explica en terapia ocupacional, u otro que dijo que explica el miembro inferior porque llevo cinco años explicando podología, y eso pasa hoy día.

¿Esa cualificación de ese magisterio es en este momento válida para hacer un soporte y tener un compromiso de crear una nueva profesión de médicos y adaptarlos a las necesidades del siglo XXI? Sinceramente, yo considero que no. ¿Está usted de acuerdo con lo que digo?



# **CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA FUNCIÓN ALTERADA DE LOS DESMOSOMAS EPIDÉRMICOS EN EL HOMBRE**

## ***CLINICAL CONSEQUENCES OF THE ALTERED FUNCTION OF THE EPIDERMAL DESMOSOMES IN MAN***

Por el Excmo. Sr. D. ALFREDO ROBLEDO AGUILAR

Académico de Número

### **Resumen**

Los desmosomas epidérmicos están formados, molecularmente, por componentes transmembranosos y de la placa citoplásmica. Estos se unen a los tonofilamentos de queratina formando en conjunto una red proteica continua que es crucial para mantener la integridad tisular.

El deterioro funcional y estructural de los desmosomas produce en clínica humana una serie de enfermedades cutáneas muy características, de las cuales, los Pénfigos son los más típicos.

En ellas, partes moleculares de los desmosomas se hacen extraños y antigénicos y desencadenan una reacción autoinmune que produce una enfermedad ampollosa de pronóstico grave. Dependiendo de las moléculas afectadas el cuadro clínico es diferente y como dice Anholt hay que diferenciar las siguientes variedades: Pénfigo vulgar y vegetante, Pénfigo foliáceo y variedades, Pénfigo herpetiforme. Para su estudio es necesario tener siempre presente la clínica, la histopatología y la inmunopatología (Inmunofluorescencia).

Otras enfermedades más raras son de origen genético hereditario por mutación en dominios de las moléculas desmosómicas produciendo cuadros de queratodermia, hipotricosis, pelo lanoso, fragilidad cutánea y cardiomiopatías.

Por último, hay toxinas bacterianas estafilocócicas, «toxina A exfoliativa» que produce una separación del dominio extracelular de la desmogleina 1 causando el «Síndrome por escaldadura estafilocócico».

## Abstract

The epidermic desmosomes are formed in their molecular structure by transmembrane components from the cytoplasmic plaque. These are linked up to the tonofilaments of keratin forming a continuous proteinic web which is crucial to keep the tissue integrity.

The functional and structural deterioration of the desmosomes produces in human clinic a series of very typical skin diseases, the most frequent of which is the penhigus.

In them, some molecular parts of the desmosomes become strange and antigenic and trigger to an autoimmune reaction which produces a blistering disease of serious prognosis. Depending on the affected molecules the clinical manifestation are different and as Antholt says there is to make a distinction of the following varieties: phenfigus vulgaris and vegetant, phenfigus foliaceus and its varietie, phenfigus of herpes shape. For its study, it is necessary to bear in mind the clinic, the histopathology and immunopathology (Immunofluorescence).

Some other stranger diseases are of a hereditary genetic origin because of mutations in the domains of the desmosomal molecules which produce clinical manifestations of keratoderma, hypotricosis, woolly hair, skin frailty and cardiomyopathy.

Finally, there are bacteriological staphylococcal toxins, «exfoliatin A-toxin» which produce a separation of the extracellular domain of the desmoglein 1 causing the «staphylococcal scalded skin syndrome».

## INTRODUCCIÓN

Decíamos en la sesión anterior que los desmosomas eran «uniones intercelulares» que conectan las membranas celulares y los tonofilamentos intermedios plasmáticos de células vecinas. Se encuentran en las células epiteliales y en algunas no epiteliales como en las células miocárdicas, células de Purkinge, células meníngeas y células dendríticas foliculares de los ganglios linfáticos.

Tienen una estructura molecular proteica en la que se pueden distinguir tres componentes: transmembranoso, de la placa y filamentos intermedios.

Los componentes transmembranosos son subfamilias de las caderinas y se llaman desmogleinas (1,2,3) y desmocolinas (1,2,3). Los de la placa se llaman placoglobinas (pg), desmoplaquinas (dpk) y placofilinas (pkp) y se unen por un lado a las caderinas y por otro lado a los filamentos intermedios formando una estructura continua proteica que es crucial para mantener la integridad de los tejidos y órganos expuestos a stres mecánico.

Se han relacionado varias enfermedades humanas con el deterio-

ro funcional de los desmosomas. Clínicamente se afectan, generalmente, la piel y sus anejos así como las mucosas y se han observado también defectos cardíacos. Podemos dividir a las enfermedades que aparecen en estos casos en tres grupos:

- a) Enfermedades hereditarias
- b) Enfermedades ampollosas autoinmunes
- c) Enfermedades tóxicas bacterianas.

#### a) **Enfermedades hereditarias**

Un número grande de publicaciones han reportado enfermedades genéticas ligadas a mutaciones en los genes desmosómicos. Los genes afectados han sido los de la desmogleina 1 (dsg1), desmogleina 4 (dsg4), desmoplaquina (dp), placoglobina (pg) y placofilina 1 (pkp1) (1)

Las mutaciones en los genes de la dsg1 producen en el hombre una «Queratodermia palmo-plantar estriada autosómica dominante» (foto n° 1) en la que el paciente presenta bandas hiperqueratósicas en palmas y plantas.



Foto 1.

codifican las secuencias de aminoácidos de la porción o dominio extracelular de la *dsg1* (2).

Se ha publicado también una mutación en el gene de la *dsg4* con la aparición de una «hipotricosis localizada autosómica recesiva» en dos pedigrís consanguíneos Paquistaníes (3). En ellos se producía una supresión en el gene de la *dsg4* que conducía a la síntesis de una proteína en la que había también una supresión de 210 aminoácidos del dominio extracelular.

Los mismos autores también demuestran que dos mutaciones espontáneas en dos familias de ratones descritas previamente, estaban ligadas a la *dsg4*. Ambas familias de ratones tenían mutaciones puntuales en el gene *dsg4* y el cuadro clínico consistía en la aparición de pelo lanceolado. En un estudio más profundo se encontró también, en una de las familias de ratones, hiperplasia epidérmica, expresión discontinua en la capa basal de queratina 5, inducción epidérmica de queratina 6 (stres) y expresión de B1-integrina y EGFR en las células suprabasales. Sin embargo, el defecto más intenso en estos casos, tanto en el hombre como en los ratones era una diferenciación aberrante de los queratinocitos del folículo piloso que conducía a la aparición de vainas pilosas anormales y pérdida de pelo (4).

Varias publicaciones reportan también genodermatosis causadas por mutaciones en los genes de la desmoplaquina (*dp*): Armstrong y col. publican una forma dominante autosómica de «queratodermia palmoplantar estriada» debida a una haploinsuficiencia de *dp* (5). Norgett et al reportan una mutación recesiva de *dp* con una queratodermia generalizada estriada, pelo lanoso y cardiomiopatía dilatada (6) Rampazzo y col. reportan una mutación dominante de *dp* que hizo aparecer una cardiomiopatía (7).

El paciente de Whittock y col. mostraba fragilidad cutánea, síndrome del pelo lanoso, alopecia y distrofia ungueal que fue relacionada con una heterogosidad compuesta del gene *dp* (8)

En todos los casos reportados aquí la interacción entre desmosomas / filamentos intermedios estaba severamente afectada produciendo fragilidad tisular.

Los otros dos componentes de la placa desmosómica, *pg* y *pkp*, también han sido ligados a enfermedades genéticas. Mutaciones completas en la *pkp* causan una displasia ectodérmica con síndrome de fragilidad (9) y las mutaciones en la *pg* pueden conducir a la enfermedad de Naxos que se caracteriza por cardiomiopatía ventricular con arritmia, queratodermia palmo-plantar y pelo lanoso (10)

Sorprendentemente, no se ha descrito ninguna enfermedad ligada a mutaciones en los genes de la desmocolina (dsc).

La mutación en los genes que codifican para las bombas de Ca intracelulares «ATP2A2» y «ATP2C1» producen, respectivamente las enfermedades «Enfermedad de Darier» y Pénfigo benigno familiar de Hailey-Hailey.

## b) **Enfermedades ampollas autoinmunes**

Las primeras enfermedades asociadas con la patología de los desmosomas fueron las enfermedades ampollas autoinmunes de piel y mucosas llamadas Pénfigos. En ellas los desmosomas pierden su función de adhesión entre los queratinocitos y estos se separan formándose hendiduras y ampollas.

Originalmente la palabra pénfigo, significó lesión ampollas y fue aplicada de una manera general a todas las afecciones ampollas (Siglo 19)

De este amplio concepto fueron eliminados, sucesivamente, dermatosis ampollas de causa física, química o infecciosa, las distrofias a menudo familiares y las dermatosis accidentalmente ampollas y fue Besnier, a mitad de ese siglo, quien definió a la enfermedad con sus características clínicas típicas. Durante el siglo XX diferentes autores (Duhring, Brocq, Lever, Civatte y otros) aislaron otras enfermedades ampollas idiopáticas diferentes y no es hasta la segunda mitad del siglo cuando se precisan las características histopatológicas e inmunológicas características de los Pénfigos.

Divide Anhalt (11) a los pénfigos en tres grandes grupos, distintos entre sí: El pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo y el pénfigo paraneoplásico. Y a su vez, dentro de pénfigo foliáceo, distingue cuatro variedades con aspectos inmunopatológicos idénticos: el pénfigo foliáceo clásico, el eritematoso o seborreico, el inducido por medicamentos y una forma endémica en Brasil y Colombia llamada «Fogo Salvagem».

En estos últimos años del siglo pasado se han descrito otras dos formas de pénfigos, el pénfigo IgA y el pénfigo herpetiforme.

*Pénfigo vulgar:* Es la forma más común de pénfigo. Afecta a adultos y a ambos sexos. Sin pródromos, aparecen ampollas bucofaríngeas

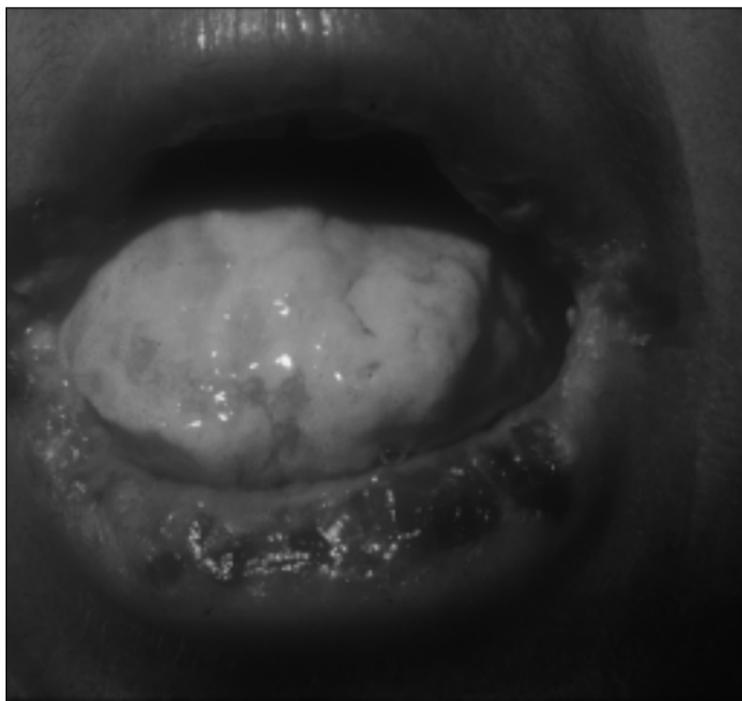


Foto 4.



Foto 7.

que dejan erosiones que no cicatrizan y crecen por los bordes, afectando a gran parte de la mucosa oral y faríngea y a los labios (foto n° 4). Después de un cierto tiempo las ampollas aparecen en otras partes del cuerpo principalmente la parte alta del tronco, cabeza, cuello y pliegues como axila e ingles. Las ampollas, transparentes, tensas o flácidas, aparecen sobre piel sana o eritematosa y dejan erosiones que crecen por los bordes y no cicatrizan, por lo cual grandes zonas del cuerpo están erosionados exudativas y costrosas a veces purulentas, produciendo grandes sufrimientos (foto n° 7)

Frotando la piel, aparentemente sana, se producen ampollas (signo de Nikolsky). No hay afectación visceral y se conserva el estado general, por lo menos al principio. La enfermedad sólo afecta a epitelios estratificados queratinizantes. La analítica es normal y sólo se puede observar hiperproteinemia e hipergammaglobulinemia.

La evolución espontánea es hacia la muerte entre 2 y 5 años, por complicaciones infecciosas y tóxicas.

En los pliegues las erosiones se hacen vegetantes y hay una variedad de pénfigo vulgar en el cual predominan las lesiones de este tipo (*Pénfigo vegetante de Neuman descrito en 1876*).

Histopatológicamente hay una pérdida de adhesión entre las células epidérmicas, que comienza por encima de la hilera basal, que queda pegada a la dermis, formándose hendiduras y ampollas que tienen por techo el resto de la epidermis (Acantolisis). Células aisladas o en grupos caen sueltas en la cavidad (células acantolíticas).

La infiltración inflamatoria en la ampolla y alrededores es variable y puede faltar, estando compuesta de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos (foto 9).

Por inmunofluorescencia directa se demuestra el depósito de autoanticuerpos IgG en la periferia del queratinocito de las zonas lesionadas y piel perilesional (foto 15) y por inmunofluorescencia indirecta se encuentran dichos autoanticuerpos IgG en el suero.

*Pénfigo foliáceo*: Descrito por Cazenave, en 1850, con esta denominación, se caracteriza por la aparición de ampollas «flácidas» que poco a poco dejan de percibirse a favor de la aparición de zonas eritematosas que se cubren de láminas exfoliantes y pueden extenderse a todo el cuerpo. Existen también zonas escamo-costrosas sin ampollas y erosiones.

A menudo, las lesiones se localizan en cara, pecho y parte alta de la espalda y desde allí se extienden a todo el cuerpo (eritroder-

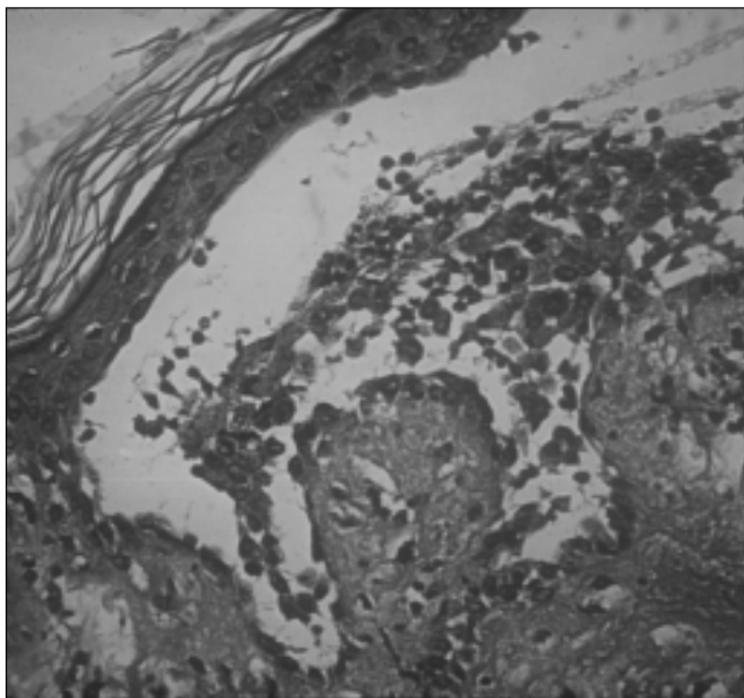


Foto 9.

mia Exfoliativa). El signo de Nikolsky es positivo al roce e incluso a la radiación ultravioleta. No hay afectación de mucosas pero sí de pelo y uñas (foto 12)

El estado general se conserva largo tiempo pero el paciente se queja de molestias en la piel y frío permanente.

En sangre puede existir anemia y leucocitosis con cosinofilia.

Después de algunos años aparecen complicaciones viscerales, hidrosalinas e infecciosas que terminan con la vida del paciente. En algunas zonas, especialmente en el centro de la cara se desarrollan, a veces gruesas escamas hiperqueratósicas, adherentes, con espigones córneos.

*Histopatológicamente* las ampollas se forman por «acantolisis» en la parte alta de la epidermis, a nivel de la capa granulosa. Las ampollas subcórneas pierden rápidamente el techo que se desprende o queda como una lámina delgada encima de la hendidura.

Tanto en el techo como en la base de la ampolla se ven células acantolíticas, y células disqueratósicas.

La reacción inflamatoria en la dermis es variable y suele haber cosinófilos (foto 13).

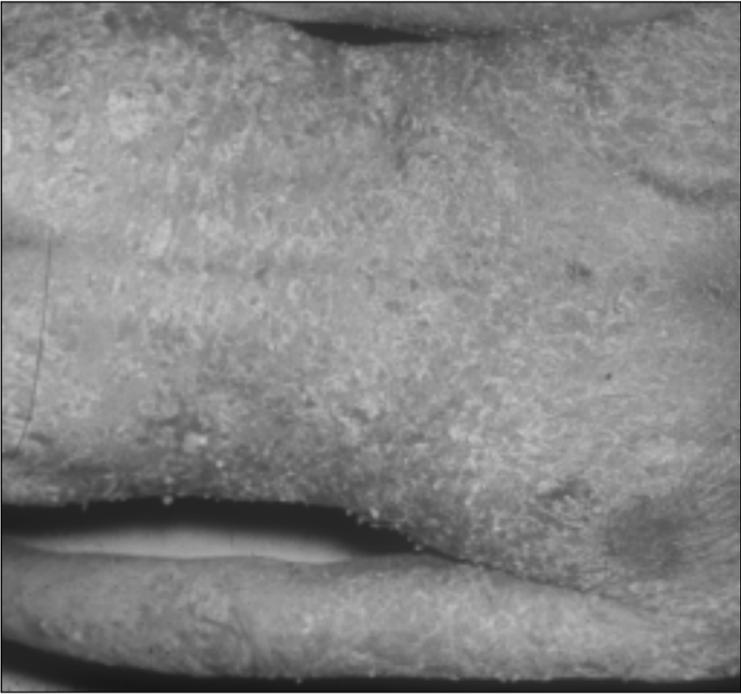


Foto 12.

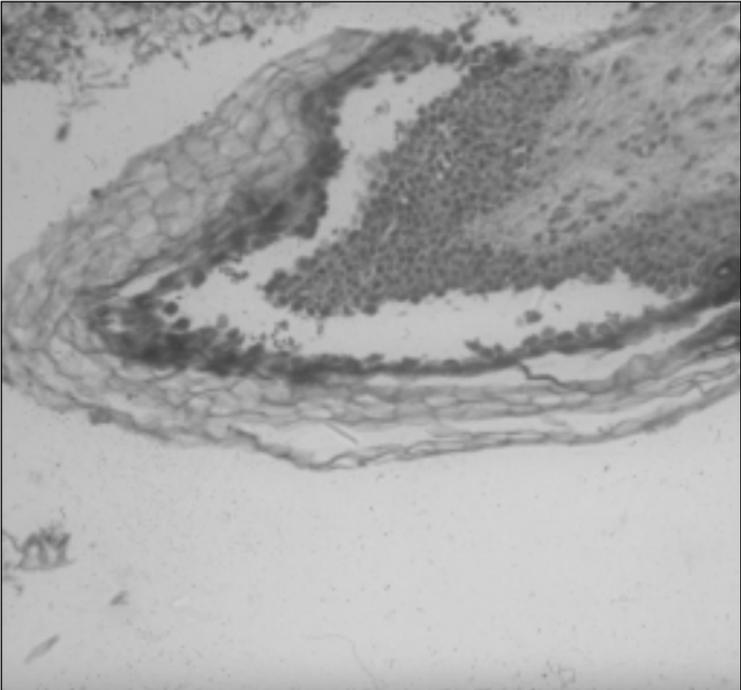


Foto 13.

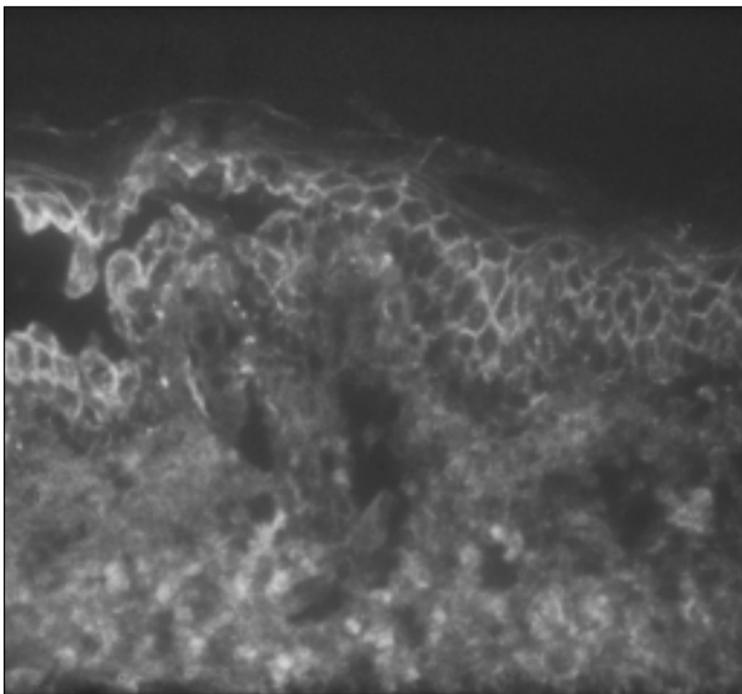


Foto 15.

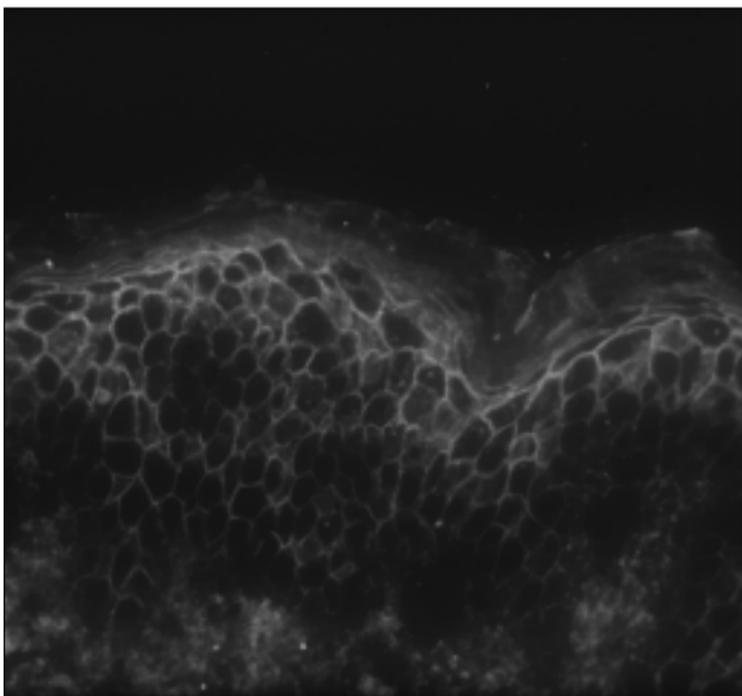


Foto 16.

Por *inmunofluorescencia directa* el cuadro es idéntico al del P.V. pero los autoanticuerpos IgG se depositan en la parte alta de la epidermis (foto 16).

En la variedad «*eritematosa o seborreica*» de P.F. el cuadro afecta las zonas medianas del tronco, pecho, espalda y cara y recuerda a las lesiones de la dermatitis seborreica y más raramente a un lupus eritematoso. Incluso hay casos en los que se asocian síntomas inmunológicos de lupus eritematoso (Síndrome de Senear-Usher, 1926).

A veces el cuadro se extiende a pliegues y puede haber lesiones verrucosas. No suele haber lesiones de mucosas y es muy frecuente el escozor y prurito. Lentamente se transforma en un P. Foliáceo generalizado que lleva a la muerte.

La histopatología e inmunopatología son similares a las de un pénfigo foliáceo.

El «*Fogo Salvagem o Pénfigo foliáceo Brasileño*» es una variedad de pénfigo foliáceo que es endémica en Brasil y países vecinos. Puede curarse espontáneamente en el 10 % de los casos. Aparece en gente joven y su causa es desconocida pero se ha sugerido que se transmite por la picadura de artrópodos.

Se han publicado casos de «*pénfigos durante el tratamiento con diversos medicamentos*»: penicilamina, captopril, pirinol, piroxicam, penicilina, rifampicina, thiopromin y otros. La mayoría de ellos contienen grupos «Thiol». Casi siempre se parecen a un pénfigo foliáceo y menos veces a un pénfigo vulgar.

A veces se encuentran autoanticuerpos en el suero del paciente (Anhalt). Su título en sangre suele ser bajo y no relacionado con la clínica. Más a menudo los pacientes no tienen autoanticuerpos y la acantolisis se debe a la acción directa de los medicamentos sobre la epidermis. En este sentido se ha podido demostrar que la d-penicilamina y el captopril pueden producir acantolisis en cultivos celulares de piel sin la presencia de autoanticuerpos humanos.

Histopatológicamente se aprecia acantolisis y por *inmunofluorescencia directa* hay depósitos de fracciones de complemento y de autoanticuerpos, en algunos casos. Se trataría de verdaderos pénfigos y como tales deben de ser tratados. En otros casos no hay autoanticuerpos circulantes ni depositados en la piel y debido a su involución espontánea, al suprimir la medicación, no deben de ser tratados con esteroides generales a grandes dosis.

Clínicamente son algo atípicos y al principio aparecen erupcio-

nes morbiliformes, anulares o urticariales que más tarde se transforman en ampollas.

*Pénfigo paranoplásico:* Recientemente (1990) Anhalt ha descrito una nueva variedad de Pénfigo asociado a una neoplasia declarada u oculta.

Clínicamente aparece, frecuentemente, una estomatitis ulcerosa y ampollosa grave que afecta también los labios y faringe. Una conjuntivitis pseudomembranosa y a veces se afectan también otras mucosas (genitales, esófago, tráquea, intestinal, bronquial, etc.)

Las lesiones en la piel son bastante polimorfas y combinan ampollas, erosiones y lesiones tipo eritema polimorfo menor o mayor. Eritema y lesiones liquenoides.

Como hemos dicho, se asocia a una neoplasia benigna o maligna conocida u oculta, como linfomas, leucemias, sarcomas, carcinomas y sobre todo al tumor de Castelman (pseudolinfoma).

Histopatológicamente hay acantolisis suprabasal con necrosis de queratinocitos e infiltrado liquenoide con degeneración hidrópica de la basal. El infiltrado es mononuclear sin cosinófilos.

Inmunológicamente hay un depósito de IgG en la superficie de los queratinocitos, como en el P.V., así como de C3 a lo largo de la membrana basal y de los queratinocitos.

Por inmunofluorescencia indirecta se encuentran autoanticuerpos circundantes IgG contra los epitelios estratificados (esófago de mono y piel humana y de ratón) y no estratificados (vejiga urinaria), al contrario que en el P.V.

*Pénfigo IgA:* En 1985 Huff y col. Describieron una enfermedad vesiculo-pustulosa parecida al pénfigo foliáceo o a la dermatosis pustulosa subcornea pero que se diferencia de ellas por la presencia de IgA y neutrófilos entre los queratinocitos.

Clínicamente aparecen vesículas, pústulas o ampollas flácidas, sobre piel sana o eritematosa, junto con escamas y costras, en disposición *anular* que cursan con hiperpigmentación sin signos de Nikolsky. Se localizan preferentemente en las axilas, tronco y miembros o son más diseminadas. Es rara la localización en mucosas.

Histopatológicamente hay pústulas subcórneas con neutrófilos y acantolisis mínima (Pénfigo foliaceo IgA) o pústulas intraepidérmicas con neutrófilos y cosinófilos con acantolisis mínima (Pénfigo vulgar IgA).

Por inmunofluorescencia directa hay depósitos de IgA por toda la epidermis en los espacios intercelulares con acúmulos subcorneos, en algunos pacientes. La IgA suele ser de la clase IgA1 y no hay ninguna otra Ig ni complemento.

Por inmunofluorescencia indirecta suele haber autoanticuerpos IgA frente a la membrana de los queratinocitos (IgA1) y aumento de linfocitos B-IgA (12)

*Pénfigo herpetiforme*: Descrito por Jablonska y col. en 1975 se caracteriza por la combinación de una clínica de D Herpetiforme con imágenes histopatológicas e inmunopatológicas de un pénfigo.

Como hemos dicho, su clínica es atípica y se parece a una DH y menos veces a un PG. DIgA lineal, PF, etc. La histopatología es variable y muestra acantolisis discreta, espongiosis cosinofílica e infiltrado dérmico de neutrófilos y / o eosinófilos.

Por I.F.D. se ven depósitos de IgG intercelular epidérmica y por I.F.I autoanticuerpos circulantes IgG (IgG4) contra el cemento intercelular (13)

## Patogenia

No hay duda, hoy en día, que los pénfigos son enfermedades autoinmunes o por autosensibilidad y que los autoanticuerpos producen la enfermedad.

### (1) Antígenos:

El antígeno del pénfigo vulgar, con gran afectación mucosa y poca cutánea es la «*desmogleina 3*», (130 KD) situada fundamentalmente en la zona suprabasal de la epidermis, en donde se forman las ampollas. Si la participación cutánea es importante, también actúa de antígeno la «*desmogleina 1*» (160 KD). En el Pénfigo foliáceo actúa sólo de antígeno la *desmogleina 1*, situada en la parte alta de la epidermis, en donde se forman las ampollas (14, 15)

En el pénfigo paraneoplásico la respuesta inmune es más compleja e indefinida y actúan de antígeno, fundamentalmente las plaquias de la placa desmosómica (desmoplaquina, periplaquina, envoplaquina y plectina ), la desmogleina 1 y 3 y el antígeno del penfigoide ampolloso de 230 KD (BP230) (16)

En el Pénfigo IgA tipo dermatosis pustulosa subcornea (pénfigo foliáceo IgA) el autoantígeno es la desmocolina 1 (dc1) (17) y en el

pénfigo IgA tipo dermatitis pustulosa intraepidérmica (pénfigo vulgar IgA) el antígeno es la desmogleina 3 (dsg3) (18). En ambos casos la IgA es capaz de ligar a los neutrófilos.

En el Pénfigo Herpetiforme actúan de antígenos la desmogleina 1, pero los anticuerpos (IgG e IgA) se dirigen contra epítomos antigénicos distintos que en el caso del pénfigo foliáceo (19), y la desmocolina 3 (20)

Sin embargo todavía queda por demostrar si estos autoanticuerpos en el pénfigo IgA y en el pénfigo herpetiforme causan los síntomas de estas enfermedades. Por ejemplo O, Toole y col. (21) han sugerido que los autoanticuerpos en el Pénfigo Herpetiforme, inducen la secreción de IL-8 por los queratinocitos que atraen los neutrófilos.

## (2) *Autoanticuerpos*

Son inmunoglobulinas IgG (IgG4) y menos veces IgA, que se encuentran en el suero y se depositan en los queratinocitos, sobre los antígenos desmosómicos mencionados, produciendo la enfermedad.

## (3) *Demostración de la patogenicidad de los autoanticuerpos en el Pénfigo vulgar, foliáceo y paraneoplásico*

a) Todos los pacientes tienen autoanticuerpos en el suero, contra los desmosomas (desmogleinas) y su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad (Singer y col. 1985) (22).

b) La localización de las ampollas, dentro de la epidermis, tanto en los pacientes como en modelos animales, se correlacionan con la distribución de las isoformas de desmogleinas tanto en el PV como en el PF (Amagai M y col. 1996) (23).

c) Cuando fragmentos de piel normal humana, son expuestos a los autoanticuerpos de pacientes con PV o PF (suero, fracciones de IgG) se producen cambios acantolíticos que reproducen las anomalías características de las lesiones del pénfigo (suprabasales o subcorneas) (Michel B. Y col.) (24).

d) La inyección a ratones recién nacidos con grandes dosis de IgG, de pénfigos V o F, producen alteraciones cutáneas en los animales que clínica, histológica y ultraestructuralmente reproducen la enfermedad humana (Anhalt GJ y col. 1982 y Futumara S y col. 1989) (25) (26).

e) Los niños de madres con pénfigo pueden tener también un pénfigo que desaparece al metabolizarse los anticuerpos maternos (Staarzycki Z y col. 1998) (27).

f) La eliminación de los autoanticuerpos circulantes, en los pacientes con pénfigo, por medio de la plasmaféresis induce la remisión de la enfermedad (swanson DL y col. 1981) (28).

g) Los ratones con ausencia congénita de Dsg3 padecen de algunos síntomas del pénfigo vulgar en particular de ampollas acantolíticas en las mucosas (Koch PJ y col.) (29).

h) Recientemente se han encontrado linfocitos T citóxicos, en gran cantidad contra las desmogleínas, en el pénfigo vulgar (30).

i) En el pénfigo paraneoplásico el papel patogénico de los autoanticuerpos ha sido menos estudiado pero se acepta que juegan un papel importante:

1) La transmisión pasiva de los autoanticuerpos circulantes de los pacientes a ratones recién nacidos, producen ampollas por acantolisis con Nikolsky positivo y con afectación de piel y diversas mucosas (esófago, bronquios, intestino, etc.) (31).

2) La teoría más en boga supone que podría tratarse de una respuesta autoinmune cruzada entre los antígenos tumorales y los epitelios.

3) Otros autores suponen que el tumor produce una gran cantidad de IL-6 que disregula el sistema inmune.

#### (4) *Acantolisis, no autoinmune, por toxinas bacterianas.*

Las toxinas bacterianas, tipo «toxina A exfoliativa», producidas por el estafilococo aureus, producen sin mediar un mecanismo inmune, la separación del dominio extracelular de la desmogleina 1 causando la aparición clínica del Impétigo ampolloso o el síndrome de la escaldadura estafilocócica (SSSS) (32) (foto 17).

#### (5) *Mecanismo de acción de los autoanticuerpos*

Los autoanticuerpos en los pénfigos se fijan en las caderinas desmosómicas, principalmente, las alteran y las células se separan entre sí (acantolisis) formándose hendiduras y ampollas. Las células separadas conservan su viabilidad al principio y sus tonofilamentos se enrollan alrededor del núcleo (células acantolíticas) (1, 33)

Si a un cultivo de piel humana se le añaden autoanticuerpos de un paciente con PV o PF e inhibidores de proteasas no se produce la acantolisis por lo que se piensa que la unión antígeno y autoanticuerpo activa «proteasas» que son las responsables del daño desmosómico. Las proteasas involucradas serían «activadores del plasminogeno» que se transforma en plasmina (34) (35)



Foto 17.

El papel del complemento es discutible. Algunos autoanticuerpos IgG activan el complemento por lo que se pueden encontrar en las lesiones depósitos del C3, properdina, C1q y C4. Sin embargo esta activación del complemento no es necesaria para la acantolisis pero su presencia la acentúa y podría ser responsable de la citotoxicidad de los queratinocitos (35)

En resumen: si la cantidad de autoanticuerpo presente en las lesiones del pénfigo es grande no es necesaria la presencia ni del activador del plasminógeno ni del complemento para que se produzca la acantolisis. En caso contrario, sí, pues son acentuadores de la misma.

### **¿Por qué se produce la autosensibilidad?**

No se sabe. La enfermedad es más frecuente en ciertas razas lo que hace pensar en la existencia de una «predisposición genética».

En los judíos Askenazi esta predisposición va ligada a ciertos alelos del «locus DR» (HLA-clase II) que en el PV son los «alelos 4 y 6». En cada alelo hay subtipos por variaciones en la cadena B1 siendo el que predispone el subtipo 0402 (37)

En los pacientes japoneses la ligazón está en los alelos 4 y 14 del locus DR y dentro de ellos con los subtipos 0403, 0404, 0406, 1401, 1405 y 1406 (38)

La susceptibilidad conferida por estos subtipos depende de variaciones en la cadena B1 que consisten en la presencia de ciertos aminoácidos en determinadas localizaciones (Fenilalanina en 26, leucina en 67 y valina en 86) y de la presencia de aminoácidos hidrofílicos en 70 y 71.

A pesar de estos hallazgos, se necesitan otros factores desconocidos que inducen la formación de autoanticuerpos. En este sentido, Starzycki y col. describen un PV en una madre e hija con HLA similares pero que también las tenían otros hermanos de la hija y sin embargo no padecían la enfermedad (27).

Algunos autores como Auria D. y col. (39) han encontrado pacientes con PV con niveles elevados en sangre, de IL-6 y TNF $\alpha$ , que se correlacionaban con la actividad y no se encontraban en controles normales (40)

La inmunogenética del PF es menos conocida que la del PV pero los estudios realizados en el Fogo Salvagen del Brasil, sugieren también un componente genético, como es la mayor presencia de casos familiares entre miembros genéticamente relacionados (padre/hijos, hermano/hermana) que entre los que no lo están (marido/mujer) (41). Así mismo Morau y col. (42) encuentran una fuerte asociación del Fogo Salvagen con alelos HLA-DRI, DR4 y DQ1 y una menor frecuencia de DR3, DR7 y DQ2, comparándolos con controles normales.

En cuanto al papel de los virus HHV-8 los resultados son contradictorios. Cohen y col. 1998 (43) no encuentran ninguna asociación con las lesiones mientras que Lang y col. 2000 (43) sugieren que este virus podría tener tropismo por las mismas tanto en el PV como en el PF.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CHIDGEY, M.: «Desmosomes and disease: an up date». *Histol. Histopathol*, 17, 1179-92, 2002.
2. HUNT, D.M.; RICKMAN, L.; WHITTOCK, N.V. *et al.*: «Spectrum of dominant mutations in the desmosomal cadherin desmoglein 1, causing the skin disease striate palmoplantar Keratoderma». *Eur. J. Hum. Genet.* 9, 197-203, 2001.
3. KLJUJE, A. BAZZITL; SUNDBERG, J.P. *et al.*: «Desmoglein 4 in hair follicle

- differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired penphigus vulgaris». *Cell* 113, 249-60, 2003.
4. SUNGBERG, J.P.; BOGGESE, D.; BASCON, C. *et al.*: «Lanceolate hair-J (lahJ): A mouse model for human hair disorders», *Exp. Dermatol.*, 9, 206-18, 2000.
  5. ARMSTRONG, D.K.; MEKENNA, K.E.; PURKIE, P.E. *et al.*: «Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmo-plantar keratoderma». *Hum. Mol. Genet.*, 8, 143-48, 1999.
  6. NORGETT, E.E.; HATSELL, S.J.; CARVAJAL-HUERTA, L. *et al.*: «Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma». *Hum. Mol. Genet.*, 9, 2761-66, 2000.
  7. RAMPAZZO, A.; NAVA, A.; MALACRIDA, S. *et al.*: «Mutation in human desmoplakin domain binding to placoglobin causes a dominant form of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy». *Am. J. Human. Genet.*, 71, 1200-6, 2002.
  8. WHIRROCK, ASHTON, G.H.: «Dopping-Hepenstal PJ *et al.*: Striate palmo-plantar Keratoderma resulting from desmoplakin haplo insufficiency». *J. Invest. Derm.*, 113, 940-46, 1999.
  9. HAMADA, T.; SOUTH, A.P.; MITSUHASHI, Y. *et al.*: «Genotype – phenotype correlation in skin fragility –ectodermal dysplasia Syndrome resulting from mutation in placophilin 1». *Exp. Dermatol.*, 11, 107-114, 2002.
  10. PROTONOTARIOS, N.; TSATSOPOULOU, A.; ANASTASAKIS, A. *et al.*: «Genotype – phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in placoglobin», *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 1477-84, 1993.
  11. ANHALT, G.J.: In «Bullous Diseases» Lo David Fine, M.D.: *Topics in Clinical Dermatology*. New York, Tokyo, Ig Ku-Shoin, págs. 52-74, 1993.
  12. HUFF, J.C.; GOLITZ, L.E.; KUNKE, K.S.: «Intraepidermal neutrophilic Ig A dermatosis». *N. Engl. J. Med.*, 313, 1643-45, 1985.
  13. HUHNS, K.M.; TRON, V.A.; NGMGEN, N. *et al.*: «Neutrophilic spongiosis in penphigus herpetiformis». *J. Cut. Pathol.*, 23 (3), 264-9, 1996.
  14. AMAGAI, M.; ISUNADA, K.; ZILLIKENS, D. *et al.*: «The clinical phenotype of penphigus is defined by the antidesmoglein antibody profile». *J. of Am. Acad. Derm.* 40 (2pt1), 167-70.
  15. HASHIMOTO, T.: «Cadherins and blistering skin diseases». *Curr. Opin. Derm.* 1, 244-49, 1993.
  16. MAHONCY, M.G.; AHOS, VITTO, J.; STANLEY, J.R.: «The members of the plak family of proteins recognized by paranoplastic penphigus antibodies include periplakin». *J. Invest. Derm.* 111(2), 308-13, 1998.
  17. HASHIMOTO, T.; KIYOKAWA, C.; MARI, O. *et al.*: «Human desmocollin 1 (dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of Ig A penphigus». *J. Invest. Derm.* 109 (2), 127-31, 1997.
  18. WANG, J.; KIWON, J.; DING, X. *et al.*: «Nonsecretory Ig A1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic Ig A dermatosis». *Am. J. Pathol.* 150 (6), 1901-7, 1997.
  19. NEKA, D.R.; HASHIMOTO, T.; AMAGAI, M.: «Las nuevas variantes del Pénfigo». *J. Am. Acad. Derm.* (versión española) 40, 649-71, 1999.
  20. KOZLOWSKA, A.; HASHIMOTO, T.; JARZABEK-CHORRELSKA, M. *et al.*: «Penphi-

- gus herpetiformis with Ig A and IgG antibodies to desmoglein 1 and IgG antibodies to desmocolin 3». *J. Am. Acad. Derm.* 48, 117-22, 2003.
21. O'TOOLE, E.A.; MARK, L.L.: «Induction of Keratinocyte IL-S expression and secretion by IgG autoantibodies as a novel mechanism of epidermal neutrophil recruitment in a pemphigus variant (PH)». *Clin. Exp. Immun.* 119 (1), 217-24, 2000.
  22. SINGER, K.H.; HASHIMOTO, K.; LEUCEU, P.J. *et al.*: «Pathogenesis of autoimmunity in pemphigus». *Annu Rev. Immunol.* 3, 87-108, 1985.
  23. AMAGAI, M.; KOCH, P.J.; NISHIKAWA, T.; STANLEY, J.R.: «Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients». *J. Invest. Derm.* 106, 351-55, 1966.
  24. MICHEL, B.: «KOCs: An organ culture model for the study of pemphigus acantholysis». *Brit. J. Derm.* 96, 295-302, 1977.
  25. ANHALT, G.J.; LABIB, R.S.; «Voorhus JJ *et al.*: Induction of pemphigus in neonatal mice by passivetransfer of IgG from patients with the disease». *N. England J. Med.* 306, 1189-96, 1982.
  26. FUTAMURA, S.; MARTINE, C.R.; RIVITTI, E.A., *et al.*: «Ultrastructural studies of acantholysis induced in vivo by passive transfer of IgG from endemic pemphigus foliaceus (fogo salvagen)». *J. Invest. Derm.* 93, 480-85, 1989.
  27. STARZYCKI, Z.; CHORZDKI, T.P.; LABLOUSKA, S.: «Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter». *Int. J. Derm.* 37 (3), 211-14, 1998.
  28. SWANSON, D.L.; DAHL, M.U.: «Clinical and serological Studies». *J. Am. Acad. Derm.* 4, 325-28, 1981.
  29. KOCH, P.J.; MAHONCY, M.G.; ISHIKAWA, H. *et al.*: «Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of Keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris». *J. Cell Biol.* 137, 1091-102, 1997.
  30. HERTL, M.; AMAGAI, M.; SANDARAM, H. *et al.*: «Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals». *J. Invest. Derm.* 110 (1), 62-6, 1998.
  31. FULLERTON, S.H.; WOODLEY, D.T.; SMOLLER, B. *et al.*: «Paraneoplastic pemphigus with immune deposits in bronchial epithelium». *JAMA* 267 (11), 1550-52, 1992.
  32. HANAKAWA, Y.; SCHECHTER, N.M.; LIN, C. *et al.*: «Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome». *J. Clin. Invest.* 110, 53-60, 2002.
  33. HASHIMOTO, K.; LEVER, W.F.: «An electron microscopic study of pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement». *J. Invest. Derm.* 48, 540-52, 1967.
  34. MARIOKA, S.; NAITO, K.; OGAWA, H.: «The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis». *J. Invest. Derm.* 76, 337-41, 1981.
  35. ANHALT, G.J.; PATEL, H.P.; LABIB, R.S., *et al.*: «Dexamethasone inhibits plasminogen activator activity in experimental pemphigus *en vivo* but does not block acantholysis». *J. Immunol.* 136, 113-17, 1986.
  36. ANHALT, G.F.; TILL, G.O.; DÍAZ, L.A. *et al.*: «Defining the role of complement in experimental pemphigus in mice». *J. Immunol.* 137, 2835-40, 1986.

37. SCHARF, S.J.; LONG, C.M.; ERLICH, H.A.: «Sequence analysis of the HLA – DRB and HLA – DQB loci from three penphigus vulgaris patients». *Human Immunol.* 22, 61-69, 1988.
38. YAMASHINA, Y.; MIYAGAWA, S.; KAWATSE, T. *et al.*: «Polimorphism of HLA –clase II genes in Japanee patients with penphigus vulgaris». *Tissue Antigene*, 52 (1), 74-7, 1998.
39. AURIA, D.L.; BONIFACI, C.; MUSSI, A. *et al.*: «Cytokines in the sera of patients with PV : IL – 6 and TNF x levels are significatly increased as compared to healthy subjets and correlate with disease activity». *Eur. Cytokine Netw.* 8(4), 383-7, 1997.
40. PROENCA, N.G.; RIBEIRO, A.G.: «Aspectos epidemiológicos do pénfigo foliáceo no Brasil». *Rev. Asoc. Med. Bras.* 22, 281-84, 1976.
41. MORAU, J.R.; MORAU, M.E.; RIVITTI, E. *et al.*: «Brazilian penphigus: Susceptibility and resistanse associated UIT HLA» (abstract). *Clin. Res.* 37, 529A, 1989.
42. COHEN, S.S.; WEINSTEIN, M.A.; HERUDIER, B.G. *et al.*: «No evidence of human herpes virus & infection in patients with paraneoplastic penphigus, penphigus vulgaris or penphigus foliaceus». *J. Invest. Derm.* 111(5), 781-3, 1998.
43. LANG, H.S.; OH, C.K.: «Detection of HHV-& DNA in penphigue and chronic blistering skin diseases». *J. Korean Med. Sci.* 15(4), 442-48, 2000.

## INTERVENCIONES

### Prof. Casado de Frías

Quiero agradecer al Prof. Robledo la presentación que nos ha hecho sobre un tema que a mí me parece extraordinariamente importante. Quizás no tanto en los aspectos patogénicos, fisiopatológicos y genéticos, sino en el aspecto puramente clínico. Los pediatras hemos visto con gran frecuencia estos problemas, y a mí me ha llamado mucho la atención algunas formas de epidermolisis necrótica congénita en su forma distrófica recesiva, en las cuales se producen una serie de lesiones ampollosas de muy fácil reconocimiento que aparecen en los puntos donde el niño tiene pequeños traumatismos o roces presentes desde el instante del nacimiento, y todo esto lo explican muy bien las alteraciones desmosomales; las células dejan romper sus desmosomas con facilidad y aparece el fenómeno de acantolisis con las ampollas.

Pero lo que no me resulta tan fácil de entender, y hoy lo ha explicado el Prof. Robledo cuando hablaba de los problemas autoinmunes que aquí tienen que existir, porque concomitante con eso existía una patología realmente atroz. He visto pequeñas mutilacio-

nes en estos enfermos, soldaduras de los dedos, los dedos se les pegan y se convierte la mano en una maza en la cual existen pérdidas no sólo de las uñas sino también trozos de los dedos. Era difícil entender que todo eso se produjera simplemente por una alteración congénita de la desmoglóina que repercutiera en los desmosomas. Siendo todos estos problemas congénitos importantes, adquirí gran experiencia sobre los síndromes de piel escaldada en el niño, y quiero decir que para mí esto ha sido una gran sorpresa lo que ha pasado con esta patología. Les puedo decir que llevando muchos años de profesión, había trabajado en hospitales de gran envergadura, de gran número de enfermos, y no había visto ningún caso de epidermolisis del síndrome de piel escaldada. Realmente, cuando uno ve un síndrome de piel escaldada se parece a lo que nos ha presentado el Prof. Robledo, pero hay que multiplicarlo por 300; sin niños, como si les hubieran echado diez cubos de agua hirviendo, que son totalmente como una ampolla. La primera vez que lo vi fue en el año 1968 cuando estaba de Catedrático en Salamanca; lo conocía por la literatura y me quedé perplejo de ver aquello clínicamente, y aquel niño murió; yo no sabía tratarlos entonces, pero a partir de aquel momento me interesó el tema de tal manera, porque el cuadro es apasionante y es de una intensidad realmente salvaje, que me dediqué a estudiar aquello y a partir de ese momento empecé a ver casos y al año siguiente vi uno o dos, y dos años después vi cuatro o cinco, y tres años después había visto siete o diez, y al final adquirí una enorme experiencia de un problema que al principio tengo la certeza de que por delante de mí no pasó y después se hizo común y frecuente.

Ahora es mucho más frecuente de lo que fue en mis primeros años de pediatra, y no tengo explicación del porqué esto es así. Estos niños, si se tiene cuidado con la limpieza, con la rehidratación adecuada y con penicilinas semisintéticas, salen adelante y últimamente no hemos visto fallecer a ningún niño; curioso es que con estas terribles lesiones extensas no quedan cicatrices y los niños se recuperan totalmente. Las lesiones son fantásticas, no sólo en la piel y en la boca, sino en la mucosa y por todas partes. El diagnóstico histológico me parece indispensable, creo que es una lesión demosomal en este caso producido por las estafilolisinas A que tienen esos estafilococos de tipo A fagotipo 2. Es una enfermedad que creo que todavía está desarrollándose y que a mí me ha apasionado.

Mi última pregunta es ¿cómo se explica la producción del pénfigo sifilítico, el pénfigo palmoplantar de la sífilis congénita?

### **Prof. Lucas Tomás**

Gracias al Prof. Robledo por haber hablado de este tema, porque me ha evocado la primera vez que vi un pénfigo en la Fundación Jiménez Díaz con el Prof. Robledo y el Prof. Gómez Orbanja. Después he visto varios, no muchos porque no son frecuentes. He visto una serie de ellos en un hospital de Dinamarca, donde había una sintomatología común y era el olor tan particular que había en la habitación donde estaban estos enfermos en fase aguda, con pénfigo crónico vulgar, y al haber una fase de recrudescimiento la habitación huele de una forma especial, que no he oído en ninguno de los otros pénfigos o penfigoides que quiero preguntarle. ¿Son las lesiones ampollosas de la piel y de la boca las que huelen de esa forma tan particular?

Mi segunda pregunta es: el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo son autoinmunes y tienen unas alteraciones, ¿se parecen estas alteraciones a los penfigoides leves, a las lesiones del liquen ruber ampolloso y a la lesión del liquen plano oral bulloso, sabiendo que clínicamente son benignas y las otras no lo son?

Por último, ha sacado a un enfermo en la parte genética de malformaciones, la queratosis palmoplantar. Parece ser que eso era una forma clínica de la enfermedad de Meleda, y ésta ha tenido otra forma clínica que lleva otras alteraciones y una lisis del ligamento periodontal. Le agradecería que lo explicara.

### **Prof. Poch Broto**

El pénfigo es una enfermedad rara a nivel de la laringe. Los modernos tratamientos inmunomoduladores de enfermedad autoinmune, tal como se están manejando en la actualidad, factores antitumorales, ¿de qué forma han influido en el tratamiento y en la evolución de estos enfermos? Me acuerdo cuando el pénfigo era una enfermedad extraordinariamente grave por la particular toxicidad e infección sobreañadida que solía existir.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 18 DE OCTUBRE DE 2005

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

**FISIOLOGÍA HUMANA**  
(Presentación del libro)

***HUMAN PHYSIOLOGY***  
(*Book's presentation*)

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES FERNÁNDEZ

Académico de Número

**ASTENIA TUMORAL**  
***ASTHENIA IN CANCER***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL GONZÁLEZ BARÓN

Académico Correspondiente



**FISIOLOGÍA HUMANA**  
**(Presentación del libro)**  
***HUMAN PHYSIOLOGY***  
***(Book's presentation)***

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES FERNÁNDEZ

Académico de Número

**Resumen**

Se presenta la tercera edición del libro *Fisiología Humana* dirigido por el Dr. Jesús A. F.-Tresguerres y editado por McGraw-Hill/Interamericana. Se comentan las características del libro, publicado por primera vez en 1992, con una segunda edición en 1999 y las razones por las cuales se realiza ahora una tercera edición, con una importante presencia de colaboradores procedentes de Iberoamérica. Se detallan asimismo las modificaciones que se han introducido con respecto a la edición anterior.

**Abstract**

The third edition of the textbook <Fisiología Humana> edited by Dr. Jesús A. F. Tresguerres and published by McGraw Hill/Interamericana is presented. The characteristics of this textbook, firstly appeared in 1992, with a second edition in 1999 are commented, together with the reasons for this new edition, including a high number of iberamerican collaborators. The modifications introduced as compared to the second edition are also described and commented

Resulta ya lejano cuando a principios de los años 90 un grupo de profesores procedentes de varias universidades españolas nos planteamos la necesidad de escribir un tratado de Fisiología por y para hispanohablantes. El nivel científico y docente de la Fisiología

había alcanzado ya en nuestro país un grado suficiente de madurez como para abordar esta tarea, que consideramos necesaria por varios motivos. Primero, porque no era conveniente seguir dependiendo exclusivamente de las traducciones que se venían realizando de los textos anglosajones, algunos excelentes por cierto, porque éstos, o no se adaptaban totalmente a nuestras enseñanzas, o no se explicaban algunos temas de forma conveniente o, en cualquier caso, aparecían con información una tanto desfasada en función del tiempo adicional de la edición traducida. Segundo, porque debíamos pasar de una situación de colonización científica a otra de autosuficiencia, como mínimo, o incluso de competencia, con los textos anglosajones. Y tercero, porque constituía un reto al que había que hacer frente, por considerar que estábamos en condiciones científicas de afrontarlo..

Contando con profesores de distintas Universidades españolas que incluían no sólo fisiólogos, sino también farmacólogos e internistas para aquellas materias donde el nivel de investigación fisiológica y fisiopatológica de los grupos así lo hacía aconsejable, se elaboró un texto pensado no sólo para los estudiantes de 2º curso de medicina, sino también para los de farmacia, biológicas y veterinaria. En todos los casos, los profesores, que también eran investigadores, aportaban su experiencia personal en temas que habían contribuido a desarrollar con su propio trabajo experimental.

En 1992 apareció la primera edición de este tratado de Fisiología de la mano de McGraw Hill/Interamericana y ya entonces expresábamos nuestro deseo de que pudiera ser de utilidad a las nuevas generaciones de médicos, biólogos, veterinarios y farmacéuticos de habla hispana. El libro ha tenido desde el principio una gran aceptación y se ha ido introduciendo en casi todas las universidades españolas, portuguesas e iberoamericanas, especialmente en México, Venezuela, Colombia y Argentina, a pesar de haber tenido que lidiar para ello con toda una serie de tratados de origen norteamericano perfectamente establecidos en el mercado, lo que naturalmente nos llena de orgullo.

En la segunda edición y en función de su importante distribución por Iberoamérica entraron a formar parte de los directores asociados excelentes profesores de fisiología procedentes de Argentina y México, que han coordinado respectivamente a dos grupos de colaboradores de alto nivel científico que aportaron savia nueva y que ampliaron el ámbito hispanoamericano de los colabora-

dores de este libro, manteniendo en todo momento la uniformidad del mismo.

En el prefacio de la primera edición nos planteábamos ya la dificultad que entraña una obra de estas características. Por más que los profesores que entonces dirigimos y escribimos aquella edición pretendiéramos hacer las cosas lo mejor posible, éramos conscientes de que solamente el tiempo y las críticas recibidas de profesores y alumnos harían posible ir mejorando la calidad del tratado, haciéndolo más adecuado a los fines para los que había sido escrito.

Continuamos recibiendo gran número de sugerencias y críticas que hemos incorporado a esta tercera edición. Se han reducido algunos contenidos que resultaban excesivos y hemos ampliado otros que, por el contrario, parecían insuficientes. Se ha mantenido, no obstante, la metódica expositiva de la primera edición, que ha sido bien recibida por profesores y alumnos. Ésta comienza por la neurofisiología, para continuar después con la sangre, circulatorio, respiratorio, digestivo, nutrición y endocrinología, para terminar con una serie de temas de integración y adaptación que contribuye a transmitir al alumnos el concepto unitario del organismo imprescindible para entender algunos procesos fisiológicos.

En esta tercera edición se le ha dado al libro una considerable renovación.. Dos de los directores asociados son nuevos y se ha procurado hacer el libro todavía más didáctico, Los directores asociados Iberoamericanos han continuado prestándonos su ayuda así como la mayoría de los colaboradores transatlánticos , aunque también se ha ampliado el elenco de países participantes.

Se ha modificado totalmente el sistema Respiratorio donde siguen coexistiendo los sistemas antiguos y modernos de unidades y se ha tratado de simplificar también algunos aspectos que habían resultado ser de difícil comprensión. El sistema Digestivo se ha completado con un capítulo sobre fisiología de la boca y los dientes y se ha reorganizado completamente dándole una orientación mas funcional. El Sistema Excretor se ha reorganizado y el resto de los apartados ha sido puesto al día y se ha simplificado todo lo posible.

En suma, hemos tratado de conseguir un texto más fácil de comprender, más equilibrado y que cumpla mejor su misión de contribuir a la enseñanza de la Fisiología en las distintas universidades de España, Portugal e Iberoamérica.

El profesor Laín Entralgo tuvo la amabilidad de prologar las dos primeras ediciones, comentando que el libro estaba escrito por y para hispanohablantes, era una obra colectiva y se movía con suficiencia indudable en el nivel a que ha llegado el saber fisiológico, estando, como diría Ortega, a la altura de su tiempo.

Subrayaba el carácter ampliamente colectivo del libro y comentaba que con él vamos avanzando en España hacia la meta que varias veces había propuesto: producir la ciencia correspondiente a un país europeo y occidental de cuarenta millones de habitantes.

El profesor Laín Entralgo saludaba su aparición en 1992 con satisfacción y deseaba que, convertida ya en «el Tresguerres», pudiera seguir enseñando en ediciones sucesivas lo que fisiológicamente es esta maravillosa y terrible realidad que llamamos «cuerpo humano». En la segunda edición se congratulaba de que sus deseos de unos años antes se fueran convirtiendo en realidad y el libro se hubiese convertido en texto no solo en España sino también en varios países de Iberoamérica.

El profesor Amador Schüller ha tenido la gentileza de prologar esta tercera edición comentando que mantiene a pesar de su multiautorialidad una directriz fundamental que permite la conexión entre la fisiología y la fisiopatología con la profundidad necesaria, destacando siempre lo fundamental sobre lo accesorio. Cada capítulo demuestra tener una extensión adecuada destacando el hecho de la relación que se establece entre unos y otros. Gracias a los conocimientos aportados del estado actual de la Fisiología, permite modelar los conocimientos de las bases médicas que aseguren la máxima capacitación del futuro galeno, que le permita desenvolverse en cualquier campo de la patología. Considera Schuller que la obra ha alcanzado ya un nivel que le permite ser considerada como fundamental e indispensable.

Quiero expresar públicamente mi agradecimiento al Profesor Schuller por su apoyo a nuestra obra, a todos los directores asociados, profesores Ariznavarreta, Cachofeiro, Cardinali, Escrich, Gil Loyzaga, Lahera Juliá, Mora Teruel, Romano Pardo y Tamargo Menéndez, y, naturalmente, a todos y cada uno de los 90 colaboradores que han aportado su esfuerzo y su saber para que el libro sea lo que es. Quiero dedicar también un emocionado recuerdo al profesor Zarco que tanto contribuyó a la parte de cardiovascular en las dos primeras ediciones de este libro.

## INTERVENCIONES

### Prof. Fernández de Molina

Me levanto muy gustoso para felicitar al Prof. Tresguerres y felicitarnos nosotros como médicos, académicos y universitarios. Tengo que felicitarle por varias razones: primera, por el éxito que ha tenido al saber elegir y seleccionar nada menos que noventa colaboradores, que tienen una cualidad muy distintiva que no en todos los libros aparece, y es que se nota de que lo que escriben han investigado personalmente. Ya nos decía Pedro Laín hace mucho tiempo que ya era hora de que en España la ciencia se dejase de importar para contarla y se hiciese aquí para escribirla. Yo creo que eso ha llegado y el libro del Prof. Tresguerres es un ejemplo clarísimo.

Es un libro que gusta a los alumnos, que gusta a los médicos y que gusta a los profesores. Yo personalmente le tengo en la mesa de mi despacho a mano porque le consulto bastante y tengo que decir que siempre me resuelve todos los problemas que he consultado. El libro se distingue no sólo por su extensión de noventa capítulos, que no hay nada que sea fisiológico o fisiopatológico que no figure en el libro. Lo que a mí siempre me ha gustado del libro del Prof. Tresguerres ha sido la profundidad con que trata los temas, desde lo superficial hasta lo profundo, no deja de tocar ninguno de los niveles del conocimiento, desde la fisiología de sistemas hasta lo biológico molecular. Estoy seguro de que en un futuro, en la próxima edición, ya aparecerán capítulos sobre la aplicación de las técnicas de la nanotecnología al conocimiento, porque ya son moléculas individuales lo que se está tratando. Yo he tenido la curiosidad de asistir esta mañana a un simposium sobre nanobiotecnología y me he quedado prendado de lo que la técnica está permitiéndonos.

Finalmente, decirle que como médico y como español me siento orgulloso de que estudiantes españoles, portugueses, americanos y sudamericanos estén paseando el Tresguerres, así se le llama ya, lo leen, lo subrayan, lo pasean, lo aman.

Muchas felicidades y enhorabuena.

**Prof. Valtueña**

Yo deseo aprovechar la ocasión que me brinda la presentación de este excelente libro, *Fisiología Humana* (3.<sup>a</sup> edición), dirigido por el Prof. Tresguerres, para sencillamente preguntar por curiosidad si hasta ahora se ha editado algún libro que trate sólo y exclusivamente de la fisiología infantil, desde el prematuro hasta el adolescente, y dentro del contexto norteamericano, hasta el adulto joven. Estando en 1976 en la Facultad de Ciencias Infantiles de Moscú me encontré con el único libro que hasta ahora he visto sobre fisiología infantil.

**CONTESTACIÓN DEL PROF. TRESGUERRES**

Muchas gracias al Profesor Fernández de Molina por sus palabras.

Al Prof. Valtueña solamente decirle que no conozco ningún texto de fisiología infantil. Muchas gracias a todos.

# **ASTENIA TUMORAL**

## ***ASTHENIA IN CANCER***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL GONZÁLEZ BARÓN

Académico Correspondiente

### **Resumen**

La astenia en los pacientes con cáncer es el síntoma más frecuente y probablemente uno de los más discapacitantes. Su correcta evaluación es esencial para iniciar un adecuado programa terapéutico. Sobre la astenia influyen múltiples factores, como la anemia, la ansiedad y la depresión, los trastornos del sueño, el dolor mal controlado o la malnutrición. Precisa de un abordaje multidisciplinar, y el mejor tratamiento es el de estos factores predisponentes.

Sin embargo, la investigación sobre su etiopatogenia, epidemiología y opciones terapéuticas precisa de más estudios para definir claramente la mejor manera de afrontar este importante y tantas veces infravalorado aspecto de los pacientes con cáncer. En este trabajo se revisa el estado actual del conocimiento sobre la astenia tumoral y las posibilidades futuras abiertas a la investigación.

### **Abstract**

Asthenia in cancer patients is the most frequent symptom and probably one of the most disabling. Its right evaluation is essential to set an adequate therapy program. It is influenced by many factors, like anemia, anxiety and depression, sleep disorders, pain or malnutrition. Asthenia needs a multidisciplinary approach, and the best therapy is over this predisposing factors.

Nevertheless, research about its ethiology, epidemiology and therapeutic options needs further studies to clearly define a better way to face this significant and, in so many ways, underestimated aspect of cancer patients. In this paper we review the present state of knowledge about asthenia in cancer patients and future possibilities open to research.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de los factores que influyen en la calidad de vida de los pacientes con cáncer, la astenia es uno de los más frecuentes y de los menos valorados por los profesionales. Tanto las situaciones de ansiedad y/o depresión como el dolor o la propia astenia provocan un importante sufrimiento en el paciente que afecta considerablemente a su calidad de vida.

Pero, ¿qué entendemos exactamente por astenia tumoral? Según el NCCN, como astenia podemos considerar «la sensación inusual, persistente y subjetiva de cansancio relacionado con el cáncer o su tratamiento y que interfiere con las actividades diarias del paciente»(1). De un modo más sencillo, también la definiríamos como «el cansancio que no se alivia con el descanso» o como «el cansancio físico y/o mental, sin necesidad de esfuerzo previo, en un paciente con cáncer, que no se alivia con el reposo» (2).

Sin embargo, aparte de esta definición «psicológica», debemos prestar atención a lo que podría llamarse la definición «humoral» de la astenia. Como resultado de la interacción entre neoplasia y huésped, se produce una alteración en la producción de señales químicas (IL-1, IL-6, IFN, TNF, ...), las cuales atraviesan la barrera hematoencefálica y penetran en sistema nervioso central, activando una segunda vía de señalización neuronal que alcanza el complejo amigdalino para finalmente modificar la conducta.

## ETIOPATOGENIA

La astenia podría considerarse como una respuesta al estrés producido por la percepción de una amenaza vital frente a la que no se dispone de recursos suficientes. Entre los factores que pueden contribuir a su aparición, los resultados de los estudios en algunos casos son contradictorios, aunque lo que parece estar claro es que se trata de un fenómeno multifactorial. A continuación revisaremos de forma breve cada uno de estos posibles factores.

### **Citoquinas**

Se ha investigado la relación entre astenia tumoral y los niveles de varias citoquinas, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF e interfero-

nes, aunque sin una clara evidencia que sustente claramente su influencia (3). Sin embargo, aunque los principios moleculares de la astenia asociada al cáncer son poco conocidos, parece lógico pensar que una alteración en la producción de señales químicas provocada por la presencia de las células tumorales debe estar implicado en su etiopatogenia.

### **Trastornos musculares**

En este apartado habría que tener en cuenta varios aspectos, como la pérdida de masa muscular de los pacientes con cáncer, el acúmulo de lactato, la alteración en la distribución de isoenzimas musculares o la depleción de sustancias de alto valor energético (4).

Relacionando estos dos primeros factores expuestos, debemos tener en cuenta el efecto directo que ciertas citoquinas pueden ejercer sobre el metabolismo proteico del músculo esquelético. En modelos animales, la administración intravenosa de TNF e IL-1 provoca la activación de la enzima limitante que oxida los aminoácidos ramificados en el músculo, lo que conlleva un aumento del catabolismo. Recientemente se ha descrito una nueva citoquina, el factor inductor de proteólisis (PIF), producida por tumores caquecizantes, y que es capaz de producir un doble efecto en el huésped. Por un lado, induce un incremento de la activación transcripcional del promotor de la subunidad C2 del proteasoma, lo que supone un incremento de la proteólisis muscular. Por otro lado, induce un estado de inflamación crónica a través de la activación de la traslación de IL-6, VCAM e ICAM en el endotelio hepático. La posibilidad de actuar sobre este factor mediante su inhibición o la del sistema proteolítico ubiquitina-proteasoma podría suponer un importante avance a la hora de mejorar el control sintomático de los pacientes.

### **Trastornos neurológicos**

Dentro del sistema nervioso central, se piensa que la formación reticular controla la percepción del cansancio, y su estimulación crónica genera astenia. Dentro de este tipo de factores se incluyen los síndromes paraneoplásicos como el síndrome de Lambert-Eaton.

## **Trastornos metabólicos y endocrinológicos.**

La importancia de estos factores radica principalmente en que gran parte de ellos son potencialmente tratables. Por lo tanto, debemos pensar en la posibilidad de la coexistencia de diabetes mellitus, trastornos hidroelectrolíticos, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal (3) o hipopituitarismo.

## **Infecciones**

Es conocido que caquexia e infección comparten el factor de necrosis tumoral (TNF) como mediador bioquímico, siendo posible que ocurra lo mismo con la astenia, aunque aún no se ha encontrado ninguna sustancia claramente responsable de la astenia. Por otro lado, como en el resto de la población, los pacientes con cáncer pueden presentar infecciones bacterianas, víricas o fúngicas que influyan sobre su estado general.

## **Anemia**

Tanto la propia enfermedad neoplásica como su tratamiento pueden producir anemia, cuyo impacto en el paciente depende de la velocidad de instauración de la edad y de las comorbilidades. Sobre este factor se hablará con algo más de detenimiento posteriormente.

## **Tratamientos recibidos**

Los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico, ya sea cirugía, quimioterapia, radioterapia o bioterapia, pueden presentar astenia como efecto secundario. Así mismo, el tratamiento sintomático con opioides, benzodiacepinas, antieméticos, neurolépticos o antihistamínicos puede contribuir a la sensación de cansancio debido a su acción sobre el sistema nervioso central.

## **Trastornos psicológicos/patología del sueño**

Entre la población general, la causa más frecuente de astenia es un trastorno psiquiátrico, de modo que entre un 40% y un 60% de

estos pacientes presentan un cuadro de ansiedad y/o depresión (5). Se estima que entre pacientes oncológicos hay una prevalencia de depresión del 15-25 % (6).

### **Caquexia/malnutrición**

Evidentemente, la coexistencia de un estado nutricional deficiente contribuye a la aparición de la astenia tumoral, ya que a su vez influye sobre varios de los factores ya mencionados, como trastornos musculares, anemia o trastornos metabólicos.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Probablemente, la astenia sea el síntoma más frecuente en pacientes con cáncer. Se estima que entre el 78 % y el 96 % de los pacientes oncológicos presentan astenia, sobre todo durante los tratamientos oncológicos (7,8). La tasa de aumento de este síntoma está en relación con, por ejemplo, el aumento del número de ciclos de quimioterapia o el volumen de irradiación. Entre el 35 % y el 100 % de los pacientes que reciben radioterapia refieren astenia (9).

Según los datos recogidos por la «Fatigue Coalition 1», más de un 75 % de los pacientes experimentaban astenia, y para un 60 % de los casos suponía el factor que más decisivamente influenciaba su calidad de vida, por encima del dolor o de la depresión. Hasta un 91 % afirmaron que les impedía llevar a cabo una vida normal.

Esto demuestra que la astenia es un problema frecuente, que clásicamente ha sido infravalorado en comparación con otros síntomas, como por ejemplo el dolor. Oncólogos y pacientes tienen una diferente percepción de la importancia de la astenia (10) lo que conlleva problemas de comunicación médico-paciente. Hasta un 50 % de los pacientes no comentan este problema con el oncólogo. Por otro lado, la opinión de los oncólogos reflejada en un estudio multidisciplinar es que el dolor es un síntoma clínico más relevante que la astenia (61 % contra 37 %), mientras que los pacientes opinan que la astenia les afecta mucho más a las actividades de la vida diaria que el dolor (61 % contra 16 %) (11).

## APROXIMACIÓN INICIAL AL DIAGNÓSTICO

Es fundamental una caracterización inicial detallada de la astenia, con una historia clínica rigurosa que nos delimite cuáles son los síntomas del paciente y su severidad (12). Para la evaluación de la astenia se pueden utilizar escalas unidimensionales, más sencillas y útiles no sólo para el diagnóstico sino también para el seguimiento (13). Sin embargo, el uso de escalas multidimensionales, como el Piper Fatigue Self-Report Scale o el módulo de fatiga del Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) aportan más información, aunque también son más complejas (14).

Es importante conocer el estado actual de la enfermedad neoplásica, así como realizar un análisis exhaustivo en busca de los factores más comúnmente relacionados con su aparición, como anemia, dolor, hipotiroidismo y otras alteraciones endocrino-metabólicas, alteraciones en el sueño o alteraciones emocionales.

Si no se encontrara ninguno de estos factores, se deberá proceder a una revisión del tratamiento farmacológico que está recibiendo actualmente el paciente. Así mismo, se evaluará la posible existencia de comorbilidades y el estado nutricional del paciente. También se debe llevar a cabo un análisis de la repercusión en las actividades de la vida diaria, y de qué forma la presencia de la astenia las modifica o condiciona (15).

## TRATAMIENTO

En el abordaje terapéutico del paciente con astenia participan medidas no farmacológicas, como el ejercicio físico, la nutrición, el sueño o la información, y medidas farmacológicas, tanto específicas para el tratamiento de factores predisponentes, como por ejemplo la anemia, como inespecíficas buscando un mejor control sintomático.

### **Medidas no farmacológicas**

- *Información:* en general, la información que se tiende a dar a los pacientes con astenia es escasa (16). El paciente deber ser informado sobre el significado de la astenia, haciéndole comprender

que su presencia no significa necesariamente progresión de la enfermedad. Entre las técnicas útiles en estos casos se encuentra el establecer actividades prioritarias, estructurar la rutina diaria, buscar alternativas para los momentos de máxima astenia y emplear técnicas de relajación o recurrir a grupos de apoyo (17).

- *Ejercicio*: probablemente ésta sea la medida no farmacológica más empleada, mejor estudiada y con más resultados positivos (17,18). El programa de ejercicio físico debe estar adaptado según las características individuales de cada paciente, recomendándose un inicio gradual del mismo. La práctica de ejercicio físico deber ser cuidadosamente valorada en pacientes con una anemia importante o con afectación ósea.

- *Higiene del sueño*: para su mejor control se recomiendan una serie de medidas de higiene del sueño, como mantener un ritmo sueño-vigilia lo más regular posible, evitar interrupciones innecesarias del sueño, mantener un buen control sintomático nocturno (dolor, tenesmo rectal-vesical, etc.) o evitar medicación estimulante en las últimas horas de la tarde (19).

- *Soporte nutricional*: la necesidad de conseguir una adecuada hidratación y nutrición en los pacientes con cáncer es una parte importante del tratamiento de estos enfermos (4, 18), mediante antianorexígenos, suplementos alimentarios, rehidratación o incluso consejo por un dietista si fuese necesario.

### **Tratamiento farmacológico específico / anemia y cáncer.**

La anemia, definida por la OMS como una concentración de hemoglobina igual o inferior a 12 g/dl, es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer (8). A su vez, se estima que la anemia constituye el 30 % de todas las causas de astenia. La anemia limita de forma severa de la calidad de vida, y además se debe tener en cuenta que según su severidad puede provocar retrasos en la aplicación de tratamientos antineoplásicos. Su origen suele ser multifactorial, tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos administrados (20).

Distintos estudios han demostrado una relación directa entre el grado de anemia y calidad de vida en general (14, 21, 22). En varios de estos estudios se ha evaluado la eficacia de los agentes eritropoyéticos, habiéndose demostrado que el tratamiento con rhEPO

mejora la calidad de vida de los pacientes en tratamiento quimioterápico y reduce las necesidades transfusionales (23, 24, 25), independientemente de la quimioterapia utilizada y de la respuesta objetiva del tumor. En gran parte de los estudios, la mejoría sintomática se producía sobre todo en la franja de 11-12 g/dl (26). Aparte, estudios recientes han demostrado efectos neuroprotectores en ausencia de anemia, encontrándose una mejora de la actividad cognitiva y cierta capacidad psicoestimulante.

### **Tratamiento farmacológico inespecífico**

- *Esteroides*: en general se recomiendan dosis de prednisona de 20-40 mg diarios, y su efecto se mantiene alrededor de 2-4 semanas. Facilitan la aparición de múltiples complicaciones, como miopatía esteroidea, alteraciones óseas o hiperglucemia, muchas de ellas astenizantes. Esto hace que se desaconseje su uso de forma mantenida, excepto en pacientes con expectativa de vida limitada (27).

- *Psicoestimulantes*: dentro de este grupo de fármacos se incluye el metilfenidato, que resulta eficaz a los 3 días de iniciar su administración, y que debe ser empleado con precaución ya que produce insomnio (12, 15). También se ha empleado la dextroanfetamina y el modafinil (28).

- *Antidepresivos atípicos*: los ISRS resultan ineficaces sin un diagnóstico previo de depresión. El bupropion parece resultar más eficaz en estos pacientes.

- *Progestágenos*: el acetato de megestrol, a dosis de 460 mg/día, produce un incremento de actividad independientemente de su efecto sobre el apetito.

- *Nuevos fármacos*: de forma ocasional o aún en proceso de investigación, se han empleado inhibidores de COX1/COX2, antagonistas de bradiquinina o antagonistas de TNF, como la pentoxifilina, derivados de *Ginkgo biloba* o anticuerpos monoclonales.

### **ESTUDIO SOBRE PREVALENCIA DE ASTENIA**

En este estudio (29) se entrevistó a 78 pacientes oncológicos en el Hospital Universitario Vall d'Hebron en Barcelona, una muestra

obtenida de las tres áreas asistenciales: hospitalización (30 %), consultas externas (62 %) y atención domiciliaria (8 %). La distribución según el estadio tumoral fue la siguiente: localizado (22 %), localmente avanzado (21,5 %), metastático (46 %) y libre de enfermedad (12,5 %).

En este estudio se concluyó que los factores más importantes que contribuyeron a la astenia fueron anemia (52 %), ansiedad-depresión (50 %), dolor no controlado (37 %), trastornos del sueño (37 %) y malnutrición (26 %).

Estos datos son concordantes con los obtenidos de otros estudios con similar diseño. Se han proyectado estudios con objeto de ampliar a nivel nacional el estudio epidemiológico. Así mismo, hay trabajos en marcha sobre percepción entre oncólogos españoles, estudios psico-oncológicos y estudios específicos según el tipo tumoral.

## ESTUDIO DE RELACIÓN DE ASTENIA CON DOLOR Y SUFRIMIENTO

En este estudio, llevado a cabo por la Cátedra de Oncología Médica y Medicina Paliativa de la Universidad Autónoma de Madrid y por el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz, se trabajó sobre una muestra de 177 pacientes (66 hombres y 111 mujeres) en tratamiento quimioterápico con una edad media de 55 años.

Se encontró una correlación significativa entre tristeza con sufrimiento, ansiedad y depresión, encontrándose una prevalencia de ansiedad del 38% y de depresión del 27%. Al 61% de los casos les cuesta esfuerzo adaptarse a la situación de enfermedad (el cansancio y el dolor es lo que más les preocupa), y este esfuerzo para la adaptación contribuye a la astenia.

En otro estudio (30) se investigó acerca de una posible herramienta evaluadora del sufrimiento y potenciadora de recursos en este tipo de pacientes. Entre ambos trabajos se llegó a la conclusión de que existe una relación significativa entre la intensidad de la ansiedad y de la depresión con el dolor físico, entre la depresión y el esfuerzo adaptativo (que a su vez produce más astenia), y entre la ansiedad, la depresión, el mayor esfuerzo adaptativo con el sufrimiento y la astenia. Igualmente existe una relación inversa entre estrategias de afrontamiento y sufrimiento/astenia.

## CONCLUSIONES

La astenia de los pacientes con cáncer es un síntoma complejo, de difícil caracterización, que conjuga aspectos físicos y psicológicos, y sobre el que influyen múltiples factores. Es el síntoma más frecuente y, según algunas series, el más discapacitante en los pacientes con cáncer. Es importante preguntar al paciente sobre este síntoma, aceptar su experiencia, facilitar un tratamiento eficaz y su adaptación.

Sin embargo, a pesar de los datos existentes en la literatura, siguen faltando datos sobre su prevalencia e incidencia y un consenso claro sobre cómo medir este síntoma y cómo abordarlo. Sólo trabajando de forma multidisciplinar será posible analizar las diferentes áreas de investigación, clínicas, educativas y de divulgación que ayudarán a abordar este síntoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *National Comprehensive Cancer Network Fatigue Practice Guidelines Panel* (2002).
2. GONZÁLEZ BARÓN, M.; CAMPS, C.; CARULLA, J.; CRUZ, J.J.; LORENZO, A.; MONTALAR, J.; MURILLO, E.; ORDÓÑEZ, A.; TRES, A.: «Estudio de la astenia tumoral: constitución del grupo ASTHENOS» (Originales). *Rev Clin Esp* 2002; 202 (10): 525-8.
3. MORANT, R.: «Asthenia: an important symptom in cancer patients». *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 117-22.
4. WATANABE, S.; BRUERA, E.: «Anorexia and cachexia, asthenia and lethargy». *Hematol Oncol Clin N Am* 1996; 10: 189-206.
5. REICH, S.G.: «The tired patient: psychological versus organic causes». *Hospital Medicine* 1986; 22: 142-54.
6. HENRIKSSON, M.M.; ISOMETSA, E.T.; HIETANEN, P.S.; ARO, H.M.; LONNOVIST, J.K.: «Mental disorders in cancer suicides». *J Affect Disord* 1995; 36: 11-20.
7. STASI, R.; ABRIANI, L.; BECCAGLIA, P.: «Cancer-related fatigue. Evolving concepts in evaluation and treatment». *Cancer* 2003; 98: 1786-801.
8. GROOPMAN, J.E.; ITRI, L.M.: «Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment». *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-34.
9. SMETS, E.M.; GARSSEN, B.; SCHUSTER UITTERHOEVE, A.L.: «Fatigue in cancer patients». *Br J Cancer* 1993; 68(2): 220-4.
10. STONE, P.; RICHARDSON, A.; REAM, E.: «Cansancio relacionado con el cáncer: ¿inevitable, intratable y sin impotancia? Resultado de una encuesta multicéntrica de pacientes». *Annals of Oncology* (edición española) 2000; 9(10): 1241-5.
11. VOGELZANG, N.J.; BREIBART, W.; CELLA, D.: «Patient, caregiver and onco-

- logist perceptions of cancer related fatigue: results of a tripart assesment survey. The Fatigue Coalition». *Semin Hematol* 1997; Jul 34(3 Suppl 2): 4-12.
12. PORTENOY, R.K.; ITRI, L.M.: «Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management». *Oncologist* 1999; 4: 1-10.
  13. LEE, K.A.; HICKS, G.; NINO-MURCIA, G.: «Validity and reliability of a scale to assess fatigue». *Psychiatry Res* 1991; 36: 291-8.
  14. CELLA, D.: «The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue». *Semin Hematol* 1997; 34: 13-9.
  15. BERGER, A.: «Treating fatigue in cancer patients». *Oncologist* 2003; 8(S1): 10-4.
  16. LOVE, R.R.; LEVENTHAL, H.; EASTERLING, D.V., *et al.*: «Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy». *Cancer* 1989; 63: 604-12.
  17. SERVAES, P.; VERHAGEN, C.; BLEIJENBERG, G.: «Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions». *Eur J Cancer* 2002; 38: 27-43.
  18. WINNINGHAM, M.L.: «Strategies for managing cancer-related fatigue: a rehabilitation approach». *Cancer* 2001; 92: 988-97.
  19. ENGSTROM, C.A.; STROHL, R.A.; ROSE, L. *et al.*: «Sleep alterations in cancer patients». *Cancer Nurs* 1999; 22: 143-8.
  20. MERCADANTE, S.; GEBBIA, V.; MARAZZO, A. *et al.*: «Anemia in cancer: pathophysiology and treatment». *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-11.
  21. CELLA, D.; DOBREZ, D.; GLASPY, J.: «Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes». *Ann Oncol* 2003; 14: 511-9.
  22. CELLA, D.: «Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue». *Semin Oncol* 1998; 25: 2-6.
  23. LITTLEWOOD, T.J.; BAJETTA, E.; NORTIER, J. *et al.*: «Effects of epoietin alpha on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial». *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
  24. GLASPY, J.; BUKOWSKI, R.; STEINBERG, D. *et al.*: «Impact of therapy with epoietin alpha on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice». *Procrit Study Group. J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
  25. DUNPHY, F.R.; HARRISON, B.R.; DUNLEAVY, T.L. *et al.*: «Erythropoietin reduces anemia and transfusions: a randomised trial with or without erythropoietin during chemotherapy». *Cancer* 1999; 86: 1362-67.
  26. CLEELAND, C.S.; DEMETRI, G.D.; GLASPY, J. *et al.*: «Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis». *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 574a (abst 2215).
  27. BRUERA, E.; ROCA, R.; CEDARO, L. *et al.*: «Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double blind study». *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 751-4.
  28. PIGEAU, R.; NAITOH, P.; BUGUET, A. *et al.*: «Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature». *J Sleep Res* 1995; 4: 212-28.

29. CARULLA, J.; GONZÁLEZ BARÓN, M.; FEYJÓO, M. y Grupo ASTHENOS: *Estudio piloto sobre prevalencia de astenia en pacientes oncológicos en un hospital terciario*, 2003.
30. «Propuesta de un instrumento para medir el sufrimiento y su relación con el dolor en el enfermo con cáncer». GONZÁLEZ BARÓN, M.; LACASTA, M.; ORDÓÑEZ, A.: *Medicina Paliativa* 2003; 10(4): 191-201.

## INTERVENCIONES

### Prof.<sup>a</sup> Sanmartín

Hay un tema que en la astenia en general siempre me ha preocupado, y además desde mi punto de vista y del tratamiento global que estas personas merecen, voy a decir un aspecto que no cura la astenia ni cura el cáncer, pero también en las primeras diapositivas que el Prof. Barón nos ha expuesto que todos los tratamientos y las atenciones al paciente conducen a una mejor calidad de vida. Al paciente con cáncer se le podrá tratar de distintas formas, podrá prolongar su vida más o menos tiempo, pero quizás, incluso después de haberlo tratado, algunos médicos podremos aliviar o facilitar su estado, la situación de su calidad de vida.

Sería absurdo pensar que una persona con cáncer tiene que ir a un balneario, en realidad es una contraindicación absoluta el cáncer y el tratamiento con curas balnearias; pero el enfermo no irá al balneario para tratar su cáncer; sino para encontrarse mejor si así lo desea. Esto lo digo agradeciendo al Prof. Barón que ha participado en alguna ocasión en nuestros congresos de Hidrología Médica; él participó en una discusión científica con otros profesores extranjeros sobre si los balnearios deberían estar indicados o no en las personas con cáncer, y llegamos a esa conclusión, que el tratamiento del cáncer, naturalmente, no ha de ser el objetivo de la estancia del paciente en el balneario, sino simplemente facilitarle una mejor calidad de vida.

Muchas gracias y felicidades.

### Prof. Casado de Frías

Yo quiero felicitar al Prof. González Barón por su presentación, más que por las cosas que hemos oído, yo diría que por la filoso-

fía de su presentación. La realidad es que muchas veces en el tratamiento del cáncer parece que nos ocupamos y nos interesamos en las formas que existen para conseguir su remisión, para prolongar la vida del enfermo, incluso tenemos la pretensión de curarlo en ocasiones; pero cuántas veces nos olvidamos de los aspectos paliativos, que es lo que me parece realmente interesante en esta comunicación, que nos ponga de relieve la importancia que tiene el proporcionar calidad de vida al enfermo.

Yo diría que desde el punto de vista de la terapéutica que hemos hecho en los niños con frecuencia me acuso de haber abandonado este aspecto de la terapia paliativa, de poner todo nuestro esfuerzo en tratar que el niño se cure, y hacemos tratamientos a veces feroces con los antitumorales en las situaciones casi desesperadas, nos empeñamos en sacar adelante unas situaciones que son prácticamente imposibles, y antepoñemos esto a la calidad de vida.

He de decir que la astenia también la he visto en los niños, pero en algunas ocasiones como signo primero, especialmente en las leucemias. La leucemia, en la mayoría de las ocasiones, se establece en la infancia, y su primer signo es una anemia de una importancia extrema, y yo creo que la astenia se ve en el niño que quiere jugar pero no puede.

Muchas gracias por traer este tema, que yo creo que tiene un interés extremo y que muestra la dedicación a través de publicaciones variadas sobre los diversos aspectos que la astenia tiene. Creo que son problemas también de tipo biológico muy complejos, de citoquina, etc..., los que determinan la astenia.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Prof. Fernández-Tresguerres, es motivo de una especial felicitación contemplar y dentro de poco leer la tercera edición de su libro de fisiología humana. Es un libro multiautor, como con frecuencia son ahora casi todos los libros, especialmente los de fisiología. Todos sabemos las dificultades para hacer un libro, y un libro muy especial, como es éste de fisiología humana.

Le felicito por ello, y esas dificultades las ha vencido usted siempre, las está venciendo y las vencerá si llegan próximas ediciones. Conozco bastante bien el índice, ya que ha variado poco, salvo una adición que ha hecho usted de un grupo de enfermedades. Los li-

bros de fisiología son especialmente difíciles; la prueba de ello es que los grandes libros de fisiopatología han subsistido en las bibliotecas de los grandes médicos en todos los países, porque no es frecuente la valentía que hay que tener para hacer este libro, por las investigaciones de todo tipo que hay que hacer. Si es difícil hacer un libro de patología humana, en fisiología suben de punto esas dificultades.

A sabiendas de esto, Prof. Tresguerres, le felicito por una nueva edición del libro con todas las cuestiones parcelares de la fisiología y la fisiopatología que incluye.

Prof. González Barón, no me extrañan nada sus magníficos trabajos porque conozco toda su trayectoria divinamente cuando estaba con mi querido amigo, gran profesor de Medicina Interna, el Prof. Ortiz Vázquez. Desde los griegos ha llamado la atención el síndrome o síntoma de la astenia, sobre todo la que no tenía causa aparente, la que obligaba a los médicos a toda clase de exploraciones, de repetidas visitas... Se ha profundizado bastante en el conocimiento bioquímico, histopatológico y bioenzimático de la astenia. No hay conclusiones definitivas y quedan muchas cosas por aclarar, sobre todo en la repercusión enzimática de muchos de sus mecanismos.

No son muchas las personas que, sobre grupos donde sólo la astenia es el síndrome o el síntoma, se dedican a esta investigación. Existe a nivel de la patología muchas incógnitas; por eso cada vez que alguien se ocupa de la astenia desde el punto de vista bioquímico y enzimático, descubre cosas que no estaban bien acalaradas. El asunto es muy difícil y clínicamente aún más. Lo frecuente es que el médico que tiene que hacer un diagnóstico al enfermo se fatiga al no descubrir nada en las exploraciones. La astenia sin síndrome clínico debe tener una explicación.

Gracias, Prof. González Barón, por su magnífica exposición.



