

el Legado de Hipócrates

Los grandes temas
de la medicina

el Legado
de Hipócrates
Los grandes temas de la medicina

Pedro García Barreno

Pedro García Barreno


ESPASA


ESPASA

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

LOS GRANDES TEMAS
DE LA MEDICINA

ESPASA © FÓRUM

© Pedro García Barreno, 2008
© Espasa Calpe, S. A., 2008

Diseño de cubierta: Paso de Zebra
Gráficos: Jesús Jiménez Valero - jesusjvalero@gmail.com

Depósito legal: M.
ISBN: 978-84-670-2558-6

Reservados todos los derechos. No se permite reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir alguna parte de esta publicación, cualquiera que sea el medio empleado —electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.—, sin el permiso previo de los titulares de los derechos de la propiedad intelectual.

Espasa, en su deseo de mejorar sus publicaciones, agradecerá cualquier sugerencia que los lectores hagan al departamento editorial por correo electrónico: sugerencias@espasa.es

Impreso en España / Printed in Spain
Impresión: Rotapapel, S. L.

Editorial Espasa Calpe, S. A.
Complejo Ática - Edificio 4
Vía de las Dos Castillas, 33
28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Al Hospital General de Madrid (1587-2008)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
1. HUMORES Y DISCRASIAS	17
La medicina griega	19
Roma	22
Galeno	24
La disolución del Imperio y el interregno altomedieval	25
El islam	28
Salerno y las escuelas de traductores	31
Religión y medicina en el Medioevo	35
Los hospitales	36
La medicina en la Universidad	40
Médicos medievales: humores, pócimas, el Zodíaco	41
Astrólogos médicos y tecnología medieval	44
Apotecarios y cirujanos	45
El cuerpo humano medieval	47
Miasmas y contagios	51
La transición	52
2. LA ECLOSIÓN DE LA MEDICINA	57
La versión moderna del cuerpo humano	59
La circulación de la sangre	62
La transfusión de sangre	63
El «medio interno» y la fisiología moderna	66
Equilibrio interno y adaptación al «medio externo»	68
De la enfermedad molecular al Proyecto Genoma Humano	71
Y del Proyecto Genoma Humano a la medicina molecular	76
Ómicas	78
Remedios de antes para enfermedades de ahora	81
El establecimiento de la medicina interna: cardiología	85
«Resucitación» o reanimación cardiopulmonar	92
Del fonendoscopio y el termómetro a los rayos X	93
Epidemiología y salud pública	98

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

Organización Mundial de la Salud	101
Enfermedades crónicas	104
3. 1.400 GRAMOS	111
Neuronas	112
Cerebro	115
Memoria	119
Topografía funcional cerebral	122
Locos, lunáticos y alienados	125
La incidencia del psicoanálisis	128
Alternativas terapéuticas	129
Clorpromazina	132
Psicosis	134
Esquizofrenia	134
Depresión y enfermedad bipolar	138
Adicción a estupefacientes	141
Epilepsia	143
Enfermedad de Alzheimer	145
Enfermedad de Parkinson	148
Enfermedades por depósito	149
4. TREPANACIÓN	153
Antecedentes	155
Los comienzos de la cirugía moderna	156
La revolución quirúrgica del siglo XIX: anestesia y antisepsia	160
La cirugía poslisteriana	176
La segunda revolución quirúrgica: la especialización	179
El paradigma quirúrgico, hoy: trasplante de órganos	198
Renegociación de las fronteras y mestizaje de la cirugía	205
5. LA REBELIÓN DE LOS MICROBIOS	219
Coevolución de parásitos y humanos	221
Las pandemias históricas	222
Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes	225
Factores involucrados en la emergencia de las enfermedades infecciosas	228
Los protagonistas	230
Vacunas	238
Los antibióticos	242
La rebelión de los microbios: resistencia a los antibióticos	246
En un mundo de genes, las bacterias luchan por el protagonismo	248
Virus emergentes	251
Sida	251
Fiebres hemorrágicas	258
Priones y «vacas locas»	259

ÍNDICE

Las enfermedades sempiternas	262
Tuberculosis	262
Malaria	263
La «undécima plaga»	266
Armas biológicas	266
Bioterrorismo	269
6. LA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI: UNA AMENAZA NO MICROBIANA	271
Obesidad mórbida	272
Dislipemia aterogénica	274
La escuela rusa	275
Cambio de escenario	276
El receptor de lipoproteína	279
Hacia el «control» del colesterol	283
El proceso aterosclerótico	288
Los ácidos grasos	289
Los receptores nucleares	291
Los beneficios de una alimentación sana	293
Diabetes tipo 2	295
El tejido adiposo	300
La regulación de la ingesta	303
Cirugía bariátrica	306
7. CÁNCER	309
Historia natural de la enfermedad	312
La «marca» cáncer	314
Pérdida de control en el crecimiento tumoral	314
Potencial replicativo ilimitado	317
Invasión y metástasis	318
Angiogénesis	321
Detección y diagnóstico del cáncer	322
Síndromes paraneoplásicos	322
Pruebas de diagnóstico precoz	323
Pruebas diagnósticas	325
Biopsia	325
Histopatología	326
Estadíaje	327
A qué se debe el cáncer	327
Epidemiología	327
Factores ambientales: xenobióticos, radiaciones, virus, bacterias	328
Factores endógenos: herencia, envejecimiento	330
Bases genéticas del cáncer	332
Estabilidad genómica y mutaciones	333
Genes involucrados en el cáncer	336
La larga marcha hacia el fenotipo canceroso	338

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

Células troncales cancerosas	338
Terapéutica anticancerosa	339
Cirugía	343
Radioterapia	344
Quimioterapia	345
La espada de doble filo de la oncoterapia	347
Prevencción del cáncer	347
NOTAS	
1. Humores y discrasias	351
2. La eclosión de la medicina	356
3. 1.400 gramos	381
4. Trepanación	392
5. La rebelión de los microbios	416
6. La epidemia del siglo XXI: una amenaza no microbiana	427
7. Cáncer	446
BIBLIOGRAFÍA GENERAL	459
ÍNDICE ONOMÁSTICO	461

INTRODUCCIÓN

«La salud de los ciudadanos es la ley suprema».

Servicio Nacional de Salud, Inglaterra¹.

«Medicina» es la aplicación de la ciencia y de la técnica —«tecnología médica»— en aras de prevenir —medicina preventiva—, predecir —medicina predictiva—, diagnosticar, pronosticar y tratar —medicina clínica— la enfermedad. También, rehabilitar —medicina rehabilitadora— sus secuelas. Sin embargo, en los últimos años ha hecho eclosión una «medicina de la salud»; una demanda sin freno, un consumismo exagerado de recursos, reclamado por una salud virtual y por una estética tirana; un «sanismo», una obsesión con amenazas triviales para la salud.

La práctica de la medicina, que se centra en el «encuentro clínico» —fuera de él, la medicina carece de sentido—, ha sido considerada, desde los tiempos hipocráticos, un arte y una ciencia. Aunque la medicina no es una ciencia *stricto sensu*, con ella se construye —«ciencias biomédicas»—; mas, el arte, la intuición y las consideraciones humanas requeridas en la práctica médica pueden estar entre las razones por las que la medicina desarrolló una cultura peculiar, un sistema educativo distintivo y una literatura característica, mientras incorporaba, en beneficio propio, los conocimientos y los logros de las distintas ciencias e ingenierías.

Los esfuerzos encaminados hacia un enfoque más racional de la atención médica en el futuro han caminado por dos sendas paralelas, si no divergentes. Por un lado, existe un convencimiento creciente, resultado de los estudios de los patrones de las enfermedades en grandes poblaciones —una rama de la medicina denominada epidemiología—, de que las principales patologías pueden achacarse, en su mayoría, a los cambios producidos en el ambiente y en los estilos de vida. A la vez, ha ocurrido una revo-

¹ «The Health of the People is the Highest Law», *National Health Service*, Inglaterra.

lución en las ciencias biológicas, en particular en los campos de la biología molecular y celular, cuyo resultado ha dado un vuelco al modo de ejercer la medicina. Sin embargo, hay una creciente disparidad en el corazón de la denominada biomedicina. La producción de conocimiento básico ha superado, con creces, las expectativas más optimistas planteadas un par de décadas atrás; pero el impacto de esta investigación ha sido mucho más modesto. Una situación que resume, acertadamente, la frase: «Me atrevería a sugerir que el imponente edificio de la medicina moderna, a pesar de su impresionante éxito, se encuentra, como la célebre torre de Pisa, discretamente desequilibrada»². El término «investigación traslacional», apenas escuchado hace diez años, está en boca de expertos y legos, quienes lo consideran la solución de la disparidad señalada. Para ello habrá que reconvertir la autovía monodireccional «del laboratorio a la empresa», en otra bidireccional: «*bench to bedside and back*»³.

Además, un tercer elemento: el incremento imparable de los costes. En ello se apoyan los epidemiólogos para reclamar mayor compromiso hacia la atención médica comunitaria y hacia las necesidades y preferencias de los pacientes, que justifican una aproximación más holística al tratamiento de los enfermos. Quienes administran los servicios sanitarios no logran establecer las prioridades: cómo enjaretar la prevención, en principio más económica, y cómo aquilatar la demanda de la alta tecnología con la atención de una población, cada vez más envejecida, que exige trasplantes y libre acceso a las unidades de cuidados intensivos⁴.

Desde hace al menos dos centurias, al igual que hoy día, la educación de los médicos incluye, típicamente, una formación en los principios de las ciencias generales como la matemática y la física, así como un currículo médico estándar que comprende anatomía, fisiología, farmacología, bioquímica y otros temas que se asocian, de manera automática, con la medicina. Sirvan de ejemplo las primeras ciento y pico páginas del primer volumen de la edición de la «guía» para el estudio de la medicina, de Hermann

² «I would suggest that the whole imposing edifice of modern medicine, for all its breathtaking success, is, like the celebrated tower of Pisa, slightly off balance». Carlos, Príncipe de Gales.

³ La «medicina traslacional» es un ingrediente de la investigación biomédica. Es una estrategia encaminada a construir la infraestructura necesaria para garantizar que las ideas y los descubrimientos que emergen o se elaboran en los laboratorios lleguen a la clínica a través de procedimientos o de productos, en beneficio de los pacientes. Pretende establecer un diálogo entre los diferentes actores: academia, empresa y clínica. Véase «Translational research», *Nature*, 2008, 453 (7197): 823, 830-831, 838-854.

⁴ J. T. Cohen, P. J. Neumann y M. C. Weinstein, «Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates», *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358 (7):661-663.

INTRODUCCIÓN

Boerhaave. Su *Methodus Studii Medici* (2 vols., Ámsterdam, 1751) incluye una bibliografía comentada de trabajos pertenecientes a la matemática y a la física. Ello representa una selección, sorprendentemente completa, de estudios que, en una primera lectura, no tienen, aparentemente, una relación directa con la formación médica. El autor de tan original guía, Boerhaave, fue un pionero en química y en la enseñanza de la medicina. Sin embargo, hay una opinión generalizada de que muchas de las cualidades del buen médico se han perdido en el esfuerzo por comprender la enfermedad, en vez de por los problemas de los enfermos. Ello se imbuje en una serie de paradojas, a primera vista incompatibles con el éxito prodigioso e indudable de la medicina moderna: médicos desilusionados; soluciones agotadas y pacientes desengañados; popularidad rampante de las medicinas alternativas, y espiral de costes de la atención médica. En resumen, una insatisfacción con la práctica médica⁵.

La profesión médica, hoy, se enfrenta a varios problemas. Está desorientada en un laberinto burocrático; ha perdido su autonomía; su prestigio se sume en una espiral descendente, y se ha hundido su profesionalismo. Pero los problemas no acaban aquí. Una grave enfermedad médica merodea entre las sombras de todo ello. Una enfermedad de la que solo es responsable la propia medicina y que amenaza al público al que debe servir. Comienza en la facultad, donde prácticamente no recibe atención alguna. Pasada la incubación, florece durante el periodo de especialización en los años de Residencia. Luego, se cronifica. La terapéutica y, sobre todo, las medidas preventivas se ignoran, y en el mejor de los casos son inadecuadas⁶.

Herbert L. Fred acuñó el término *hyposkillia* —«hipopericia»— para referirse a la deficiencia de habilidades clínicas debida al predominio del interés por la enfermedad, por la técnica, sobre el interés por el enfermo, por el contacto con el paciente. Una situación bien recogida en el eslogan «medicina *high-tech low-touch*», que le ejemplifica en el «hospitalocentrismo» imperante. Médicos que aprenden a solicitar todo tipo de pruebas y procedimientos, pero que no siempre saben cuándo pedirlos o cómo interpretarlos; médicos incapaces de hacer una historia clínica o una exploración física bien hechas. Además, una gestión prepotente orientada a recibir —no a atender— al mayor número de pacientes, en el menor número de

⁵ A. Zuger, «Dissatisfaction with medical practice», *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350 (1): 69-75.

⁶ H. L. Fred, «Hyposkillia: Deficiency of clinical skills», *Texas Heart Institute Journal*, 2005, 32 (3):255-257. Véase J. Naisbitt, N. Naisbitt y D. Philips, *High-Tech High-Touch: Technology and Our Accelerated Search for Meaning*, Nicholas Brealey Publishing, Londres, 1999.

minutos posible y aquilatando al máximo el *número* de euros por paciente. ¿Existe cura para la tiranía tecnológica? Se necesitan docentes que sepan y que enseñen fisiopatología, propedéutica y patología clínica; que apliquen *high-touch*. Docentes que conozcan las bases de las diferentes técnicas y que sepan cuándo solicitarlas y cómo interpretarlas, y que utilicen *high-tech* para verificar más que para formular sus impresiones clínicas.

Necesitamos docentes que verdaderamente comprendan el valor de la historia clínica y de la exploración física; el valor de saber pensar y de la importancia de la responsabilidad. Profesores que usen antes el estetoscopio y no un electrocardiograma para detectar una valvulopatía cardíaca; que con un oftalmoscopio, y no con una imagen por resonancia magnética, diagnostiquen una hipertensión intracraneal; que utilicen sus ojos y no una gasometría para diagnosticar una cianosis; que apliquen sus manos sobre el abdomen de un enfermo y no consulten una tomografía computarizada para diagnosticar una esplenomegalia, y que utilicen su cerebro y su corazón y no una horda de consultores para atender a sus pacientes.

Los centros médicos académicos o universitarios —al menos así consta en las fachadas de nuestros hospitales— tienen la responsabilidad de proporcionar una atención sanitaria ejemplar a los enfermos, enseñar medicina a los estudiantes, formar a los futuros profesionales y aportar nuevo conocimiento a través de la investigación. Hay que reinventar el sistema, porque ni reformas ni reestructuras son suficientes: existe la tendencia de que cuando se topa con problemas complejos, se opta por soluciones simples. Henry L. Mencken dijo que «para cada problema complejo existe una solución simple y errónea»⁷. No hay una solución simple; son tantos los factores involucrados que es imposible predecir un futuro que está por venir desde la pasividad.

Por otro lado, de la misma manera que descubrimientos totalmente ajenos a la medicina, tal como el paradigmático ejemplo de los rayos X, trastocaron por completo el quehacer médico, otros logros, aparentemente alejados de aquella, fueron desarrollados por médicos. Por ejemplo, un tratado de ingeniería militar, escrito por un médico y astrólogo, es el famoso *Bellifortis*, de Conrad Kyeser de Eichstätt, que llegó a ser el trabajo tecnológico más influyente elaborado en el norte europeo entre el *Texaurus fregis Francie* (1335) del médico Guido da Vigevano y *De re metallica* (1556) de Georg Baue, más conocido por George Agricola, «padre de la mineralogía». Décadas después, el primer trabajo sobre ciencia experimental escrito en Inglaterra —*De Magnete, Magneticisque Corporibus, et de Magno Mag-*

⁷ *Minority Report*, H. L. Mencken's *Notebooks*, Knopf, Nueva York, 1956.

INTRODUCCIÓN

nete Tellure (Chiswick Press, Londres, 1600)—, un trabajo sobre electricidad y magnetismo, se debe a William Gilbert de Colchester (1544-1603), médico de la reina Isabel I.

En cualquier caso, la tecnología es exuberante; crece exponencialmente, más allá de límites normalmente comprensibles para la mente. Muchas de esas tecnologías provocan tal confusión que retan a la práctica de la ciencia. Descubrimientos una vez inimaginables, salvo en el ámbito de la ciencia ficción, surgen con tal rapidez que no hay tiempo material para evaluar sus implicaciones éticas y morales en un debate mesurado. Ingeniería genética, clonación humana, ingeniería de tejidos, robótica inteligente o nanotecnología no son sino una muestra de las incorporaciones que revolucionarán lo que significa ser humano y lo que puede ser el destino de la especie. Al menos que tales temas sean analizados y sus consecuencias previstas con la suficiente perspectiva, nos daremos de bruces con un futuro que no podremos controlar.

Los científicos y los filósofos, como pilares de la conciencia moral, olvidan con inusitada frecuencia sus compromisos con la sociedad, y se han recreado con las satisfacciones a corto plazo de los avances tecnológicos. Como científicos y como ciudadanos debemos ser conscientes de nuestra responsabilidad en este cambio amenazador y aceptar el liderazgo durante las décadas venideras en las que habrá que tomar decisiones casi imposibles⁸.

La importancia creciente del papel de la ciencia en la provisión de «asistencia sanitaria» —de acuerdo con la OMS: «bienes y servicios diseñados para promover la salud, incluyendo intervenciones preventivas, curativas y paliativas, ya sean dirigidas a individuos o a poblaciones»— y los difíciles condicionantes éticos y sociales que surgen permanentemente de las constantes novedades que, sin duda, determinarán nuestro futuro, hacen imprescindible que todos seamos ciudadanos científicamente ilustrados. Nuestros políticos deben conocer los rudimentos de la evidencia científica a efectos de legislar con sensatez, y la sociedad debe estar suficientemente informada para comprender cómo mantener la salud y participar de manera activa en el permanente debate sobre la incidencia, en el día a día, de los continuos logros tecnológicos. Ser consciente de la importancia de la ciencia es una tarea que debe comenzar en la escuela y que debe contar con el apoyo diario de los medios de comunicación; ello mediante un mayor apoyo a la formación científica y un mayor acento en la enseñanza de la biología humana. La medicina moderna no logrará su verdadero potencial hasta

⁸ R. M. Satava, «Biomedical, ethical, and moral issues being forced by advanced medical technologies», *Proceedings of the American Philosophical Society*, 2003, 147 (3):246-258.

que no apreciamos mejor cómo funcionamos y seamos conscientes de la complejidad de lo viviente⁹.

Richard Anderson¹⁰ caracterizó los desarrollos médicos históricamente recientes en décadas: la de los años 1960, década de la innovación clínica; la de 1970, década de la expansión clínica, y la siguiente, década de la restricción financiera. Para la década de 1990 reservó el calificativo de paradójica. Para esos últimos años, Alexander J. Walt acuñó el término «*dis-decade*». Un término que resume una enmienda a la totalidad.

Medical education: a continuum in dis array + dis affected public (lack of humanism) + dis spirited residents (service versus education) + dis functional government (declining financial resources) + dis organized speciality movement (fragmentation) + dis couraged faculty (relative value of medical education) = decade of dis enchantment¹¹.

Pocas son las razones, desde luego, para sentirse optimista. Soy esperanzado. «La trampa del presente es el futuro [...] el futuro solo tiene sentido como proyección del presente»¹². «En el ámbito de la medicina, no hay contradicción fundamental alguna entre la aproximación científica al estudio y tratamiento de la enfermedad y los aspectos pastorales del cuidado de los pacientes»¹³. Uno de los avances más importantes de la práctica médica ha sido un lento pero mantenido desplazamiento desde un oficio artesanal hacia una disciplina más racional y con una sólida base científica. Debemos poner nuestra esperanza en más y mejor ciencia. Sin embargo, la enfermedad es un problema biológico extraordinariamente complejo; una entidad que tiene que ser entendida a niveles muy diferentes, desde las moléculas —medicina molecular— hasta la población global¹⁴. Mientras haya enfermos que tratar, la medicina seguirá teniendo mucho de arte; cuanto más sofisticada sea la práctica clínica, mayor será la necesidad de tratar a los pacientes como personas y no como enfermedades.

⁹ AAAS, *Project 2061: Science for all Americans*. American Association for the Advancement of Science, Washington D. C., 1989; D. Jarmul (ed.), *Headline News, Science Views*, National Academy Press, Washington D. C., 1991.

¹⁰ R. P. Anderson, «Thoracic surgery at century's end», *Ann Thorac Surg.*, 1999, 67:897-902.

¹¹ A. J. Walt, *Reflections*, Wayne State University Press, Detroit, 1999.

¹² J.-M. Terricabras, «El futuro: trampa y anestesia», *El Periódico de Catalunya*, 4 de junio, 2008:5.

¹³ D. Weatherall, *Science and the Quiet Art. Medical Research and Patient Care*, Oxford University Press, Oxford, 1995:22.

¹⁴ A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati, D. T. Jamison y C. J. L. Murray (eds.), *Global Burden of Disease and Risk Factors*, Oxford University Press, Nueva York, 2006.

NOTAS

1. HUMORES Y DISCRASIAS

1. Brenda Fowler, *Iceman. Uncovering the Life and Times of a Prehistoric Man Found in an Alpine Glacier*. Random House Inc., Nueva York, 2000.

2. Véase Wenda R. Trevathan, «La rebelión de los microbios. Coevolución de parásitos humanos», en «Evolutionary medicine», *Annual Review of Anthropology*, 2007, 36:139-154.

3. La mayor parte de los conocimientos que se tienen de la medicina egipcia se han obtenido de papiros, en particular de dos: el Edwin Smith y el Ebers. El primero, base de los tratamientos quirúrgicos del antiguo Egipto, es un manuscrito de diecisiete páginas en el recto y cinco en el reverso que fue puesto a la venta por Mustafa Agha, en el año 1862, y adquirido por un aventurero norteamericano, Edwin Smith. A su muerte, su hija lo donó, en el año 1906, a la Sociedad de Historia de Nueva York. Actualmente se encuentra en la Academia de Ciencias de aquella ciudad. En la primera época dinástica, la cirugía estaba limitada a pequeñas operaciones, curación de heridas y contusiones, entablillado de fracturas y, posiblemente, la exéresis de pequeñas tumoraciones. El papiro Edwin Smith es el tratado de cirugía más antiguo conocido; incompleto, su primera traducción fue realizada por James Henry Breasted en el año 1930, y está integrado, en su mayor parte, por el *Libro sobre las heridas*. Recoge casos, no recetas. Comienza con la descripción y tratamiento de contusiones, heridas y fracturas de los huesos craneales, explicados de una forma sistemática; luego, del tórax y la columna donde, desafortunadamente, se interrumpe. Los cuarenta y ocho casos descritos son típicos y no representan ejemplos individuales; todos ellos recogen un título, examen, diagnóstico y tratamiento. También incluye el pronóstico: favorable, incierto y desfavorable; en el último caso «la enfermedad no debe ser tratada», un veredicto que aparece en catorce ocasiones. Veintisiete de las descripciones se refieren a traumatismos craneales (cuatro corresponden a desgarros extensos del cuero cabelludo y once son fracturas de cráneo) y seis a traumatismos de la columna. Las lesiones cerebrales y de columna se asocian con alteraciones funcionales de otras partes del cuerpo. El escriba, que copió un papiro probablemente datado entre los años 3000 y 2500 a. C., cometió frecuentes errores que fueron corregidos con notas al margen. Por su parte, el papiro Ebers es un texto completo; un compendio de medicina en un rollo de veinte metros. Su primera traducción, hecha por Heinrich Joachim, es del año 1890. Ambos papiros fueron escritos hacia el año 1600 a. C., al final del II Periodo Intermedio o durante la XVIII dinastía. El papiro Ebers algo después que el Smith, proceden probablemente de una misma tumba, en Assasif, en la necrópolis de Tebas. Estos papiros mostraron una base empírico-racional de la medicina egipcia que, como la mesopotámica, había sido considerada de carácter mágico-religioso por los historia-

dores. En cuanto a la profesión médica, estaba bien estructurada: jefe de los médicos, director de los médicos, inspector de los médicos, médico, oculista, médico del vientre, guardián del ano, intérprete de los líquidos escondidos en el interior, jefe de dentistas, dentista, o director, inspector jefe, decano y médico, de la Gran Casa ². Textos de la biblioteca de Asurbanipal y de las inscripciones cuneiformes de la estela de Hammurabi —rey de Babilonia, c. 1792-c. 1759 a. C.— recogen fórmulas para el interrogatorio ritual de los enfermos y prescripciones terapéuticas y diagnósticas, los primeros, y reglamentación legal de la práctica de los sanadores de rango inferior, las segundas (véase «Inscripciones en tumbas y en estelas», en *El swm en la sociedad egipcia del Imperio Antiguo*. Tesis doctoral, Valencia, 1973, en José M.^a López Piñero, *Antología de clásicos médicos*. Colección Humanidades Médicas, Triacastela, Madrid, 1998, 2:5; P. B. Adamson, «An assesment of some akkadian medical terms», *RA*, 1993, 87:153-159).

4. *Iliada* IV, 190-191; 217-219; *Iliada* XI, 505-507; 514-515; 638-640.

5. Uno de los pocos datos firmes que se dispone sobre Hipócrates es el de su nacimiento en Cos hacia el año 460 a. C. Ejerció la actividad médica en el norte de Grecia (en Tesalia y en Tracia), en la isla de Tasos y cerca del Ponto Euxino. Murió en Larisa a una edad avanzada. Platón, en *Protágoras*, lo nombra como ejemplo de un maestro en su oficio, que «consiguió inmensa gloria no por azar, sino con su ciencia». Discutió los temas médicos desde la libertad y sin aire alguno de misterio; reconoció sus límites y sus fracasos. Insistió en la importancia de la observación de los signos externos y de los síntomas en el diagnóstico. Creyó en la fuerza de la naturaleza para restaurar las heridas y afirmó que el médico debería limitarse a ayudarla, sin interferir en el proceso natural de la enfermedad: «lo primero, no hacer daño». Consideró los medicamentos como contramedidas a los síntomas de la enfermedad: «lo opuesto con lo opuesto». Dio especial importancia a las fracturas; fue hábil en el manejo de férulas para su inmovilización y en la técnica de trepanar el cráneo. Aunque en aquel tiempo la opinión pública condenaba las disecciones del cuerpo humano, Hipócrates debió de practicar algunas.

6. *Tratados Hipocráticos*, I. Traducción de M.^a Dolores Lara Nava, Biblioteca Clásica Gredos, n.º 63, Madrid, 1983.

7. *Tratados Hipocráticos*, VIII. Traducción de Jesús de la Villa Polo, Biblioteca Clásica Gredos, n.º 307, Madrid, 2003.

8. El gaditano Lucio J. M. Columela (*De re rustica*) y Plinio el Viejo (*Historia natural*) destacaron la obra celsiana *De agricultura* que, al parecer, forma parte de una enciclopedia de la que los capítulos sexto al décimo tercero corresponden a *De medicina*, la única obra del latino Celso que ha llegado a nuestras manos. La primera cita de *De medicina* se debe a Giovanni Lamola, en el año 1478. Celso dividió su obra según un criterio terapéutico, dietético, farmacéutico y quirúrgico. El libro I contiene historia médica y dietética; el II, patología y terapéutica general; el III, tratamiento particular de ciertas enfermedades, e introduce el término *insania* para las enfermedades mentales y *cardiacus* para las del corazón; el IV, trata también de enfermedades particulares y enuncia los cuatro signos clásicos de la inflamación —*rubor*, *dolor*, *calor* y *tumor*— y nombra el crecimiento anormal *carcinoma*; el V, lista una serie de medicamentos; el VI, se refiere a enfermedades «externas» —genitales, piel, ojos, nariz, oído, garganta y boca—; el VII, a la cirugía, y el VIII, a las enfermedades de los huesos. En cirugía describió por vez primera las ligaduras vasculares, y en las fracturas las férulas de inmovilización.

9. «Ninguno antes que yo ha enseñado el verdadero método para tratar las enfermedades. Hipócrates, debo confesarlo, lo mostró en parte; pero, al ser el primero, no le dio tiempo para llegar tan lejos como deseaba [...] Abrió el camino para que su sucesor lo continuara y terminara». Galeno nació en Pérgamo, en el año 130, durante el reinado de Adriano

—famoso por su muralla en Inglaterra—. A los treinta y cinco años de edad fue nombrado médico del emperador Marco Aurelio; atendió también a los emperadores Lucio Vero, Cómodo y Septimio Severo. Murió en su tierra natal, alrededor del año 200. El gran prestigio del que gozó, no limitado a Roma, se debió en parte a su notable actividad literaria, con más de cuatrocientos textos, de los que nos han llegado unos ciento cincuenta. La obra de Galeno se basa en la tradición hipocrática, a la que une elementos del pensamiento de Platón y Aristóteles. Además, tuvo una excelente formación que le permitió conocer en profundidad las distintas escuelas médicas del momento y añadir a todo ello sus contribuciones originales. Su fisiología se basa en las ideas aristotélicas de naturaleza, movimiento, causa y finalidad, con el alma como principio vital, según las ideas de Platón, que distinguía entre *alma natural* (con sede en el hígado), *alma vital* (en el corazón) y *alma animal* (en el cerebro).

Un hecho importante fue que, inmediatamente después de concluir sus estudios, trabajó como médico en la escuela de gladiadores durante tres o cuatro años. En este periodo adquirió experiencia en el tratamiento de los golpes y heridas. Años más tarde hablaría de las heridas como las «ventanas en el cuerpo». Galeno escribió que es preferible la cicatrización por primera intención. El cierre de las heridas se conseguía mediante vendaje, sutura o la sujeción de los bordes mediante un pasador. La hemostasia, mediante la torsión del vaso o su ligadura con hilo o seda (esta última no fue mencionada por Hipócrates). Indicó la trepanación en las fracturas craneales con depresión del fragmento óseo, y en las heridas penetrantes abdominales señaló que el intestino grueso podía suturarse con éxito, el ileon en ocasiones y el yeyuno nunca. Sin embargo, la experiencia de Galeno como cirujano es materia de discusión. El contenido quirúrgico de su obra es menos importante para la historia de la cirugía que su sistema médico global y que incluyó la anatomía, fisiología, patología y terapéutica. Ello tuvo importantes consecuencias para la cirugía que, en su vertiente teórica, académica, explicó la patología quirúrgica —como la médica— en términos de desequilibrios humorales más que en las alteraciones locales que los cirujanos «practicantes» diagnosticaban y trataban. Desde un punto de vista práctico, las sangrías preconizadas por Galeno para la corrección de tales desequilibrios llegaron a ser una medida terapéutica importante que, dado su carácter práctico, fue dejada a los cirujanos, para quienes representó una parte muy importante de su trabajo.

10. Los orígenes de los cuatro humores hay que buscarlos en la obra del médico pitagórico Alcmeón de Crotona (c. 500 a. C.), quien afirmaba que «la igualdad de derechos entre las cualidades húmeda, seca, fría, caliente, amarga, dulce y las restantes conserva la salud, pero el dominio de una sola de ellas produce la enfermedad», y condensó la idea de salud en la fórmula «una mezcla bien equilibrada de las cualidades». Alcmeón dejó indeterminados el número y la naturaleza de las cualidades cuya isonomía constituía la salud, pero Filolao (c. 475 a. C.) dio un paso más hacia el humoralismo al señalar el número de cuatro como «principio de la salud». No obstante, fue Empédocles (492-428 a. C.) quien desarrolló la doctrina de los Cuatro Elementos, que emparejaba las «cuatro raíces del Todo» —los pitagóricos habían venerado el cuatro como número perfecto— con cuatro entidades cósmicas concretas: el sol, la tierra, el cielo y el mar. Filistión (c. 385 a. C.), cabeza de la escuela siciliana de medicina fundada por Empédocles, siguió describiendo al hombre como combinación de los cuatro elementos, lo mismo que su maestro, pero añadió la idea de que cada uno de ellos poseía una cierta cualidad: «al fuego le pertenece el calor, al aire el frío, al agua lo húmedo, a la tierra lo seco». De este modo la teoría de los elementos de Empédocles quedó conciliada con la teoría de las cualidades de Alcmeón. Con ello, Filistión estableció que: «las enfermedades surgen del predominio o defecto de una cualidad».

La teoría alcanzó su plena madurez no mucho antes del año 400 a. C., que es la época en que realmente apareció el humoralismo. Nació precisamente porque las ideas hasta aquí se-

ñaladas acerca de los elementos y de las cualidades se aplicaron entonces a los humores, cuya presencia en el cuerpo humano estaba empíricamente demostrada. Estos humores eran conocidos desde mucho antes en la tradición específicamente médica, primeramente como causa de enfermedades y, si se hacían visibles (como en los vómitos, hemorragias, etc.), como síntomas de enfermedad. El alimento introducía en el organismo sustancias que, gracias a la digestión, eran utilizadas en parte, pero en parte eran indigeribles, y de estas nacían los «humores sobrantes». Eurifón de Cnido había supuesto un número indeterminado de tales humores que subían a la cabeza y generaban enfermedades; Timoteo de Metaponto creía que eran ocasionados por un único fluido ácido y salado, y Heródico de Cnido distinguió dos de tales fluidos, uno ácido y otro amargo. Estos dos humores son los que más tarde recibieron los nombres de flema y de bilis; flema porque causaba inflamación, aunque no pocos autores le atribuyeran las cualidades de frío y de humedad. Esa correlación se presupone en el importantísimo tratado *De la naturaleza del hombre*, que los antiguos, según se sabe por Galeno, atribuían a Hipócrates (460-370 a. C.) o a su yerno Polibio, y que fue escrito antes del 400 a. C. Lo que otorga a este documento su valor único es su pretensión de combinar en un mismo sistema la patología humoral propiamente dicha y la especulación cosmológica general y, más exactamente, la de Empédocles.

En resumen, la idea de los humores como tales procede de la medicina empírica. La idea de la tétrada, la definición de la salud como equilibrio de las distintas partes y la de enfermedad como perturbación de ese equilibrio, son aportaciones pitagóricas (recogidas por Empédocles). Pero el mérito de combinar todas estas ideas en un solo sistema, y con ello crear la doctrina del humoralismo que dominaría en el futuro, se debe, sin duda, al poderoso escritor que compuso la primera parte de *De la naturaleza del hombre*.

11. Véase Pedro García Barreno, «La medicina medieval (1100-1500)», Encuentros. Ciencia y cultura en la Edad Media. Actas VIII y IX, 2003, Fundación Canaria Orotava de Historia de la Ciencia, Consejería de Educación, Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias-Dirección General de Ordenación e Innovación Educativa, 355-391; W. J. Daly y D. C. Brater, «Medieval contributions to the search for truth in clinical medicine», *Perspect. Biol. Med.*, 2000, 43:530-540; D. C. Lindberg, «Medieval Medicine and Natural History», *The Beginnings of Western Science. The European Scientific Tradition in Philosophical, Religious, and Institutional Context, 600 B.C. to A.D. 1450*, 1992, University of Chicago Press, 317-353; M. R. McVaugh, N. G. Siraisi (eds.), «Renaissance medical learning: evolution of a tradition», *Osiris*, 1990, 6 (2nd ser.).

12. Se acepta que al enfermar en el año 765 el califa al-Mansur en Bagdad, y solo encontrar alivio tras ser tratado por médicos procedentes del hospital nestoriano de Gundishapur, el califa se interesó por la medicina griega y ordenó la traducción al árabe de los escritos de Hipócrates, Aristóteles, Dioscórides, Galeno y otros autores clásicos. La escuela médica de Gundishapur había tenido su origen en los médicos griegos nestorianos expulsados, en el año 489, de Edessa y a los que se unieron los procedentes de la escuela de Atenas cerrada por Justiniano en el año 529. Dos siglos después la escuela se denominó Academia Hipocrática, y en ella se formaron los médicos que fundarían la Casa de la Sabiduría. (Ver H. Scipperges, *La medicina árabe en el medioevo latino*. Real Academia de Bellas Artes y Ciencias Históricas de Toledo, Toledo, 1989).

13. Lejos de la dualidad teórico-práctica, el Libro I del *Canon* se refiere a los universales (teoría médica, etiología, higiene, terapia y cirugía); el Libro II a las drogas individuales de la materia médica; el Libro III a las diferentes enfermedades desde la cabeza a los pies; el Libro IV se refiere a la patología general —problemas médicos no incluidos en el Libro III (fiebres, pústulas y abscesos, heridas, venenos, fracturas y obesidad y emaciación)—, y el Libro V se ocupa de mezclas farmacológicas. Véase S. al-Andalusí, *Science in the Medieval*

World. «*Book of the Categories of Nations*». Traducido y editado por S. I. Salem y A. Kumar, University of Texas Press, Austin, 1991.

14. En el año 1924, el médico egipcio Muhyo al-Deen Altawi descubrió un escrito titulado *Comentario de la anatomía del Canon de Avicena* en la Biblioteca Estatal Prusiana de Berlín. El texto versa sobre anatomía, patología y fisiología, e incluye la primera descripción de la circulación pulmonar. La teoría aceptada hasta la llegada de Ibn an-Nafis —autor del escrito— se fundamentaba en las hipótesis de Galeno, quien especuló que la sangre que llegaba a la parte derecha del corazón atravesaba el septo cardíaco a través de poros invisibles para acabar en la parte izquierda, donde se mezclaba con el aire y se creaba el *espíritu vital* que, ulteriormente, se distribuía por todo el cuerpo. Según la visión de Galeno, el sistema venoso se separaba del sistema arterial excepto en los poros invisibles localizados en el tabique que divide el corazón en dos mitades (derecha e izquierda). Ibn an-Nafis escribió: «La sangre de la cámara derecha del corazón debe llegar a la cámara izquierda, pero no hay una vía directa entre ambas. El grueso septo cardíaco no está perforado y no tiene poros visibles como alguna gente piensa ni invisibles como pensaba Galeno. La sangre de la cámara derecha fluye a través de la vena arteriosa [arteria pulmonar] hasta los pulmones, donde se distribuye a través de su parénquima, se mezcla con el aire, pasa a la arteria venosa [vena pulmonar] y alcanza la cámara izquierda del corazón, y allí forma el espíritu vital». Ello fue el resultado de una pura reflexión, ya que la disección estaba prohibida por la ley islámica. Su teoría no fue aceptada por sus contemporáneos; sin embargo, posteriormente, Servet, que conocía su obra a través de una traducción, formuló en Occidente la misma teoría. A pesar de las originales observaciones de An-Nafis, el descubrimiento suele atribuirse al inglés William Harvey. Véase J. Barón Fernández, «Ibn an-Nafis y la circulación de la sangre», *Historia & Medicina*, 1971, 4:2-16.

15. En Colonia, solo ocho de los ochocientos alumnos que se matricularon entre los años 1395 y 1445 estudiaban Medicina; a lo largo del siglo xv en Oxford se graduaba un estudiante cada dos años, y en Cambridge apenas dos cada década. Incluso en Italia, Bolonia graduó sesenta y cinco médicos y un cirujano entre 1419 y 1434 y Turín lo hizo con trece estudiantes de medicina entre 1426 y 1462. La excepción fue Padua: nueve graduados en 1450, y donde los estudiantes de medicina representaban el diez por ciento del censo estudiantil. Véase N. G. Siraisi, *Medieval and Early Renaissance Medicine*. University of Chicago Press, Chicago, 1990.

16. Ugo Benzi de Siena (1376-1439) era consultado por cientos de pacientes, y sus lecturas comentadas del *Canon* de Avicena atraían un sinnúmero de estudiantes. La habilidad dialéctica de los comentarios y la introducción de nuevo material eran muy apreciadas. Los comentarios de Pietro Torrigiano († 1317) sobre el *Tegni* de Galeno fueron bautizados como *Plusquam commentum*.

17. Pedro García Barreno, «Tecnología medieval», en *De pótimas y chips. La evolución de la medicina*. Espasa Calpe, Madrid, 2006:19-22; L. Thorndike, *A History of Magic and Experimental Science during the First Thirteen Centuries of our Era*. Columbia University Press, Nueva York, 1934, vol. 2, 508-510; «The true place of astrology in the history of science», *ISIS*, 1955, 46:273-278; L. White, «Medical astrologers and late medieval technology», *Viator*, 1975, 6:295-308.

18. En una carta de Francesco Petrarca (1304-1374) al papa Clemente VI puede leerse: «Sé que tu lecho está asediado por los médicos, y esta es la primera razón de mis temores. Expresamente están discordes entre sí; cada uno estima vergonzoso para él no decir nada nuevo [...] Y no es dudoso —por decirlo con Plinio— que todos cuantos son, mientras que de hallazgos nuevos esperan la fama, hacen su tráfico de nuestras vidas [...] No hay leyes que castiguen la ignorancia que mata ... aprenden a expensas nuestras y se hacen expertos a

fuerza de matar [...] Sea documento la memoria de aquel que en su tumba no quiso otro epitafio que "he muerto por demasiados médicos". En nuestros días parece que se ha realizado aquel vaticinio de Marco Catón el Viejo de que todo andaría mal cuando los griegos nos transmitieran su literatura y, sobre todo, sus médicos. Pero como hemos llegado a tiempos en que sin médicos no nos atrevemos a vivir, sin pensar que, sin ellos, innumerables pueblos vivieron y viven más que nosotros y en mejor salud, [...] debes escoger entre tantos uno solo que sea, no famoso por su elocuencia, sino ilustre por la ciencia [...] En conclusión, por consiguiente, debes guardar tu vida del médico rico no de consejos, sino de elocuencia, como de un sicario o de un envenenador traidor».

2. LA ECLOSIÓN DE LA MEDICINA

1. Ciento veintidós años es, hasta donde se conoce con certeza, el máximo vivido por un humano. La francesa Jeanne Louise Calment (21 de febrero de 1875-4 de agosto de 1997) vivió ciento veintidós años y ciento sesenta y cuatro días. Murió «de vieja». En gran parte, la disminución de la mortalidad y el incremento en la expectativa de vida, hechos constatables a partir de los comienzos del siglo XX, fueron el resultado del rápido declinar de las mortalidades neonatal, infantil y maternal. Hoy, las tasas de mortalidad en los más jóvenes y en las edades medias son tan bajas que la completa eliminación de la mortalidad antes de los cincuenta años (aproximadamente, 12,4 por 100 de todas las muertes) solamente incrementaría la expectativa de vida al nacer en tres años y medio. Así, el potencial para incrementar la longevidad con años adicionales depende de la conquista de las enfermedades que acompañan al envejecimiento: cáncer, accidentes cerebrovasculares, patologías crónicas degenerativas (enfermedades neurodegenerativas y reumáticas, diabetes) y traumatismos. Un freno a la ganancia imparable de expectativa de vida es que, según progresa, se hace menos sensible a cambios en las tasas de mortalidad; un fenómeno conocido como «entropía de las tablas de vida». Sobre la base de principios demográficos es muy difícil que la expectativa de vida global combinada (hombres y mujeres) supere los ochenta y cinco años; ello, a menos que los científicos descubran cómo modificar el envejecimiento en un porcentaje significativo de la población. Por otro lado, para desplazar la expectativa de vida a los cien años, deberían suprimirse todas las muertes que se producen antes de los ochenta y cinco. Para ilustrar el fenómeno de entropía puede considerarse el hecho de que cuando la expectativa de vida al nacer era cincuenta años, bastaba una reducción en la mortalidad total del cuatro por ciento para ganar un año de expectativa. El paso desde los ochenta a los ochenta y un año de esperanza de vida al nacer exige una disminución del nueve por ciento. Alcanzada una expectativa de vida al nacer de ochenta y uno años, la entropía en las tablas de vida apunta a que pequeñas ganancias de expectativa requieren, progresivamente, mayores reducciones en la mortalidad. Futuras ganancias no solo ocurrirán más lentamente, sino que dependerán de la capacidad de las ciencias biomédicas de transferir conocimiento capaz de tratar y curar tanto las enfermedades asociadas a la vejez como al propio envejecimiento. Las ganancias serán de meses o días, no de años, y la expectativa de vida al nacer dejará de ser un barómetro de la salud de una colectividad.

2. Véase Cristóbal Pera, «La primera mirada al interior del cuerpo humano en el Renacimiento», en *Pensar desde el cuerpo. Ensayo sobre la corporeidad humana*. Colección Humanidades Médicas, Triacastela, Madrid, 2006, 18:183-196.

3. La pólvora negra es una mezcla explosiva: setenta y cinco por ciento de nitrato potásico, quince por ciento de carbón y diez por ciento de azufre, aproximadamente. La pólvora fue el primer explosivo conocido; su fórmula aparece ya en el siglo XIII, en los escritos del

monje inglés Roger Bacon, aunque parece haber sido descubierta por los chinos, que la utilizaron con anterioridad en la fabricación de fuegos artificiales. Es probable que se introdujera en Europa procedente del Oriente Próximo. Berthold Schwarz, un monje alemán, puede haber sido el primero en utilizar la pólvora para impulsar un proyectil a comienzos del siglo XIV. Sean cuales sean los datos precisos y las identidades de sus descubridores y primeros usuarios, lo cierto es que la pólvora se fabricaba en Inglaterra en 1334 y que, en 1340, Alemania contaba con instalaciones para su elaboración. El primer intento de utilización de la pólvora para minar los muros de las fortificaciones se llevó a cabo durante el sitio de Pisa, en el año 1403. Por otro lado, Luca Pacioli o Fray Luca Bartolomeo Pacioli (c. 1445-c. 1515) fue un célebre franciscano y, especialmente, matemático italiano. Es uno de los pioneros del cálculo de probabilidades y realizador de grandes aportaciones a la contabilidad. Publicó en Venecia una verdadera enciclopedia de ciencias matemáticas titulada *Summa di arithmetica, geometrica, proportione, et proportionalita* que redactó en latín medieval vulgar (el mismo Pacioli declaró que utilizó un pastiche o *imbroglio* de términos latinos, italianos y griegos). La obra contiene un tratado general de aritmética y álgebra; tales elementos aritméticos eran muy utilizados por los mercaderes para efectuar comparaciones y cambios de las monedas, pesos y medidas que usaban los diferentes estados feudales. Uno de los capítulos de la *Summa* se titula *Tractatus de computis et scripturis*, y en él es presentado por primera vez, de un modo sistemático, el concepto —básico actualmente para la contabilidad— de partida doble o de doble entrada y, con ello, los de debe y haber, así como los de balance e inventario. Conceptos que prontamente se difundieron por toda Europa con el nombre de *método veneciano*, usado principalmente por los comerciantes venecianos en sus transacciones. En tercer lugar, Johannes Gensfleisch zur Laden zum Gutenberg nació en Maguncia, entre los años 1398 y 1400. Poco se conoce de Gutenberg hasta que, en el año 1434, residió como herrero en Estrasburgo; aquí, cinco años más tarde, se vio envuelto en un proceso sobre «actividades secretas», en cuyo expediente judicial se mencionan los términos *prensa, formas e impresión*. De regreso a Maguncia, formó nueva sociedad con el banquero judío Juan Fust, quien le dio un préstamo con el que, en el año 1449, publicó el *Misal de Constanza*, primer libro tipográfico del mundo. En el año 1452, Gutenberg dio comienzo a la edición de la *Biblia de 42 líneas*, conocida como *Biblia de Gutenberg*. Tres años después, Gutenberg, que había calculado mal el tiempo necesario para llevar a cabo la edición, volvió a quedarse sin fondos. Fust disolvió la sociedad y Gutenberg se vio en la penuria; incluso tuvo que difundir el secreto de montar imprentas para poder subsistir. Por su parte, el banquero se asoció con Peter Schöffer; la nueva sociedad concluyó, en el año 1456, la edición de la *Biblia de Gutenberg*. Al año siguiente publicaron *El salterio* o *Psalmorum Codex*. Gutenberg murió, arruinado, el día 3 de febrero de 1468.

4. Andreas Vesalio (1514-1564) nació en el seno de una familia que contaba con varios médicos entre sus antepasados (su padre era apotecario imperial). Obtuvo el título de bachiller en Lovaina, publicando una tesis en la que comparaba las terapias musulmana y galénica: *Paraphrasis in nonum librum Rbazac ad regem Almansorem* (Lovaina, 1537). También estudió en París y Padua, y fue en la segunda de estas ciudades donde publicó sus dos grandes obras. En el año 1538, *Tabulae anatomicae sex —Seis ilustraciones anatómicas—*, destinados a los estudiantes de disección. Los dibujos incluían errores heredados de Galeno. Y cinco años después su famosa *Anatomía del cuerpo humano en siete libros* —«el libro más importante para la Medicina» en el sentir de William Osler—, que dedicó al emperador Carlos; tenía solo veintinueve años de edad. Un año después de la publicación de la *Fabrica* abandonó toda actividad académica y entró, como médico, al servicio de Carlos V y, después, de Felipe II. Parece que falleció en un naufragio que se produjo cerca de la isla de Zakynthos, próxima a Grecia, cuando regresaba de una peregrinación a Tierra Santa. Coetá-

neo del geógrafo Gerardus Mercator, quien transformó la cartografía terráquea, revolucionó la anatomía humana y contribuyó a que los cirujanos se esforzaran en llegar a ser expertos anatomistas, interés que fue compartido por los pintores.

Alberto Durero (1471-1528) que estudió en Italia las matemáticas de Euclides y la arquitectura de Vitruvius Pollio, representa el antecedente a la aproximación pictórica moderna del cuerpo humano. Su encuentro, en el año 1505, con Pacioli ³, matemático y teórico del arte, influyó marcadamente en su futuro trabajo: la [primera] aplicación de las matemáticas a las proporciones humanas y a la representación espacial del cuerpo humano («[esas formas] deberán construirse geoméricamente o aritméricamente y su belleza dependerá por la aplicación de algún canon de proporción»). Sus resultados fueron publicados inmediatamente después de su muerte; y solo quince años después, Vesalio publicaría su famoso trabajo anatómico.

Noventa años más tarde, Thomas de Keyser (1596-1667) inició la «serie anatómica» pintando *Lección de anatomía del doctor Sebastián Egbertsz* (1619), aunque sería Rembrandt H. van Rijn (1606/7-1669) quien se llevaría la fama. Rembrandt pintó, en 1632, la *Lección de anatomía del doctor Nicolaes Tulp* —su obra más relevante sobre el tema y que realizó sobre una autopsia practicada el día 16 de enero de aquel año, al cadáver de Aris Kindt, ahorcado en Ámsterdam por reincidir en el robo de vestimenta— y, años después (1656), la *Lección anatómica del doctor Joan Deyman*. Véase Mimi Cazott, Monique Kornell y K. B. Roberts, *The Ingenious Machina of Nature. Four Centuries of Art and Anatomy*. National Gallery de Canadá, Ottawa, 1966; Julie V. Hansen, «Resurrecting death: Anatomical art in the cabinet of Dr Frederik Ruysch», *Art Bulletin*, 1966, 78 (4):663-679; Arend Dunning, «Lessons from the dead», *New Scientist*, 30 enero de 1993:44-47.

5. No está claro quién o quiénes inventaron el microscopio; el óptico Zacharias Janssen (c. 1580-1638) es un buen candidato. Una descripción muy realista del mundo visto a través del microscopio aparece en *Micrographia*, publicada en el año 1665 por el inglés Robert Hooke (1635-1702) —uno de los fundadores de la Royal Society londinense en 1662— y en la que se describen «células» o celdillas en una lámina de corcho, cada una de las cuales ocupaba un espacio definido. Pero el trabajo que acreditó el papel central de la microscopía en el desarrollo de la biología se debe al óptico holandés Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723). Construyó lentes que conseguían quinientos aumentos. En una serie de cartas dirigidas a la Royal Society londinense, que le eligió *Fellow* en el año 1680, descubrió un mundo completamente nuevo, un conjunto de «animálculos» que incluían células de la sangre y espermatozoos y, también, bacterias, aunque no las reconoció como tales. Un siglo después, a mediados del XIX, Matthias Jakob Schleiden (1804-1881) y Theodor Schwann (1810-1882) observaron que los tejidos animales también estaban compuestos por células. Tales estudios fueron el punto de partida de la era de la biología celular, que ocuparía el resto del milenio. La microscopía había avanzado lo suficiente para que, hacia el año 1820, se acuñara el término «histología» para referirse al examen microscópico de un tejido. Rudolph Virchow (1821-1902) aseveró que toda célula proviene de otra célula —*omnis cellula a cellula*—, estableciendo la teoría celular, y en el año 1858 publicó su obra magna *Patología celular*, en la que estableció que toda enfermedad es debida a trastornos en la estructura celular. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), profesor de anatomía de la afamada Padua, describió los resultados de más de setecientas autopsias en un libro publicado en 1761: *Sobre la localización y causas de la enfermedad investigadas mediante la anatomía*. Luego, el cirujano y anatómico francés Marie François Xavier Bichat (1771-1802) formuló un programa anatómico-clínico, en el que argumentaba que la medicina alcanzaría rigurosidad científica cuando se estableciera una relación entre la observación clínica de los enfermos, las lesiones anatómicas que la autopsia descubre después de la muerte y su estudio microscópico.

Mejoras en los microscopios ópticos, técnicas de tinción más sofisticadas, refinados métodos de preparación tisular para su examen microscópico y el cultivo celular hicieron posible penetrar en la estructura de la célula, lo que condujo a la mejor comprensión de los procesos patológicos. Aun así, la fina subestructura celular permaneció sin explorar hasta comienzos de la década de 1930, cuando Ernst Ruska construyó el primer microscopio electrónico con una capacidad de cuatrocientos aumentos. Cuando la amplificación superó los diez mil, pudo desvelarse la compleja subestructura celular: mitocondrias, retículo endoplásmico, ribosomas y otros orgánulos u organelas. Los métodos histoquímicos e inmunocitoquímicos, junto con estudios funcionales, descifraron la composición y actividades especializadas de los diferentes componentes celulares. En la década de 1950, George Palade desarrolló técnicas para fraccionar los elementos subcelulares, siendo capaz de aislarlos en condiciones funcionales. La elegante coreografía de los diversos elementos de los diferentes tipos celulares pudo, por fin, ser estudiada en detalle. El desarrollo subsiguiente del microscopio electrónico de barrido y de las técnicas de criofractura tisular facultaron a los investigadores para estudiar la sorprendente y compleja topografía de las células y de sus interconexiones. Hoy, métodos aún más sofisticados, como el análisis por difracción de rayos X y las técnicas avanzadas de citometría de flujo, permiten analizar la naturaleza y la estructura de los subcomponentes en poblaciones celulares muy definidas.

El premio Nobel de Física de 1986 se concedió en dos partes; una, a Ernst Ruska (1906-1988) «por su trabajo fundamental en óptica electrónica y por haber diseñado el primer microscopio electrónico», y la otra a Gerd Binnig (1947) y a Heinrich Rohrer (1933) «por su diseño del microscopio de barrido de efecto túnel». Albert Claude (1899-1983), Christian de Duve (1917) y George Palade (1912) recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1974 «por sus descubrimientos referidos a la organización estructural y funcional de la célula». Véase Alan M. Tartakoff, «George Emil Palade: charismatic *virtuoso* of cell biology», *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3:871; Paolo Mazzarello *et al.*, «Giulio Bizzozero: a Pioneer of Cell Biology», *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001, 2:776-781; William Bechtel, «Integrating Sciences by Creating new Disciplines: the case of cell biology», *Biology and Philosophy*, 1993, 8:277-299.

La citometría de flujo es una técnica de análisis celular que implica medir las características de dispersión de luz y fluorescencia que poseen las células conforme se las hace pasar a través de un rayo de luz. Para su análisis por citometría de flujo, las células deben encontrarse individualmente en suspensión en un fluido. Las células sanguíneas pueden analizarse prácticamente de manera directa, las de tejidos sólidos deben primero dispersarse. Las células pueden hacerse pasar a muy altas velocidades (a veces cercanas a las cien mil células por segundo). Al atravesar el rayo, interaccionan causando dispersión de la luz; basándose en la difracción de la luz en sentido frontal, se puede evaluar el tamaño de las células que pasan y, al medir la reflexión de la luz de manera lateral, se evalúa la granularidad o complejidad de estas. Además de la dispersión de la luz, si previamente a su análisis se coloca a las células en presencia de anticuerpos monoclonales marcados con moléculas fluorescentes, evaluar qué células poseen los antígenos complementarios a los anticuerpos monoclonales usados. El uso de moléculas fluorescentes distintas (distintos colores de fluorescencia) permite analizar la presencia de varios marcadores de manera simultánea. Los conocidos como separadores, clasificadores —*sorters*— pueden también purificar poblaciones celulares de características determinadas.

6. Para Galeno, la sangre venosa que llegaba a la parte derecha del corazón, procedente del hígado, atravesaba el septo cardíaco a través de poros invisibles para acabar en la parte izquierda; aquí se mezclaba con el aire llegado desde los pulmones y se creaba el *espíritu vital* que, ulteriormente, se distribuía por todo el cuerpo. Según la visión de Galeno, el siste-

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

ma venoso se separaba del sistema arterial excepto en los poros invisibles localizados en el tabique que divide el corazón en dos mitades (derecha e izquierda). El aire inspirado era parcialmente convertido en pneuma en los pulmones, pero era en el corazón donde el proceso completaba su carácter espirituoso; ello, gracias al calor de la víscera.

7. Véase nota 14, del capítulo 1, «Humores y discrasias».

8. William Harvey (1578-1637) estudió medicina en Cambridge. Tras graduarse, en 1597, se trasladó a Padua, donde trabajó con Girolamo Fabricio —más conocido como Jerónimo Fabricio de Aquapendente (1537-1619)—, con quien se inició en el estudio de las funciones del corazón. Gracias a estas investigaciones pudo escribir en una fecha tan temprana como 1603: «El movimiento de la sangre tiene lugar constantemente en forma circular y es el resultado de los latidos del corazón». En 1602 comenzó a ejercer la profesión médica en Londres, siendo elegido miembro (*fellow*) del Royal College of Physicians en 1607; dos años más tarde fue designado médico en el Saint Bartholomew's Hospital, y en 1615 *lecturer* del College of Physicians. En 1618 pasó a formar parte del entorno del rey Jaime I, como médico extraordinario, puesto que conservó después de la llegada al trono, en 1625, de su sucesor, Carlos I. Véase Walter Pagel, *New Light on William Harvey*. S. Karger, Basilea, 1976.

9. «Pero si se pregunta cómo la sangre de las venas no se acaba, al entrar así continuamente en el corazón, y cómo las arterias no se llenan demasadamente, puesto que toda la que pasa por el corazón viene a ellas, no necesito contestar otra cosa que lo que ya ha escrito un médico de Inglaterra, a quien hay que reconocer el mérito de haber abierto brecha en este punto y de ser el primero que ha enseñado que hay en las extremidades de las arterias varios pequeños corredores, por donde la sangre que llega del corazón pasa a las ramillas extremas de las venas y de aquí vuelve luego al corazón; de suerte que el curso de la sangre es una circulación perpetua» (René Descartes, *Discurso del método*. Traducción de Manuel García Morente para Espasa Calpe, col. Austral, n.º 6, Madrid, 1937:61).

10. La *revolución científica* de los siglos XVI y XVII dependió no solo de la introducción de nuevas ideas, sino también del desarrollo de nuevas instituciones para la elaboración, adquisición y difusión del conocimiento. La *universidad medieval* cesó en cuanto vehículo único para el avance del pensamiento científico emergente; su lugar fue ocupado por instituciones más acordes con la visión utilitarista y antiescolástica del Renacimiento y que crecieron hostiles a la educación convencional, volviendo su mirada hacia el ambiente extrauniversitario. Las más importantes de esas nuevas instituciones fueron, principalmente, las Cortes principescas y las *academias* informales; ambas gozaron de la protección de patronos que esperaban reforzar su propio prestigio como benefactores del nuevo conocimiento. Las academias surgieron diseñadas para la consolidación del conocimiento práctico y la investigación experimental. En el cénit de su desarrollo, al conseguir una importante concentración de científicos en un ambiente común, fueron, a finales del siglo XVII, los lugares reales de la actividad científica. Las academias fomentaron la idea de esfuerzo científico cooperativo y llegaron a ser centros de diseminación de la información científica. En relación con este panorama, totalmente novedoso a comienzos de la centuria, muy poco se conoce de las actividades de las sociedades científicas anteriores a la Academia dei Lincei, fundada en el año 1603. Al menos tres academias científicas existieron en la segunda mitad del siglo XVI. La Academia Segreta, organizada en Nápoles por Girolamo Ruscelli, en 1542; la Academia dei Segreti, establecida en la misma ciudad en 1560 por Giambattista della Porta, y la Academia de Matemáticas de Madrid, creada por Felipe II a instancia de Juan de Herrera, en 1582. Ninguna de ellas avistó en nuevo siglo en su concepción original.

Los orígenes de la Royal Society se enraízan en un «colegio invisible» de filósofos naturales, quienes comenzaron a reunirse, en el ecuador de la década de 1640, para discutir las

ideas de Francis Bacon. Su fundación oficial data del día 28 de noviembre de 1660, cuando doce de quienes se reunían en el Gresham College, tras una conferencia pronunciada por Christopher Wren, el *Gresham Professor* de Astronomía, decidieron fundar un College for the Promoting of Physico-Mathematicall Experimentall Learning. Este grupo incluía al propio Wren y a Robert Boyle, Samuel Pepys, John Wilkins, sir Robert Moray y William Brouncker, el primer presidente. La Sociedad se reunía semanalmente para presenciar y discutir experimentos y diferentes temas científicos. El primer responsable de los experimentos fue Robert Hooke; Robert Moray habló con el rey Carlos II para que aprobara sus estatutos. Al comienzo, aparentemente sin nombre, la Royal Society aparece registrada por vez primera en el año 1661, y en sus segundos estatutos, de 1663, la Sociedad aparece referida como The Royal Society of London for Improving Natural Knowledge. La Sociedad encontró acomodo en el Gresham College y, enseguida, adquirió una biblioteca y un museo de piezas de interés científico. Tras ocupar una serie de domicilios temporales, en 1710, bajo la presidencia de Isaac Newton, adquirió su propia sede, dos casas en Crane Court. En el año 1662 editaba sus dos primeros libros, *Sylva*, de John Evelyn, y *Micrographia*, de Robert Hooke. El primer número de la revista oficial de la Sociedad —*Philosophical Transactions*— apareció en 1665, editado por Henry Oldenburg, el secretario. Desde el comienzo, los miembros —*fellows*— han sido elegidos, aunque el criterio de elección fuera vago y la vasta mayoría de los integrantes no fueran científicos profesionales. En el año 1731, se establecieron las reglas de elección aún vigentes.

11. Véase el epígrafe titulado «Psicosis», en el capítulo 3, «1.400 gramos».

12. Por su parte, y de manera independiente, Jan Jansky (1873-1921), en Praga, había identificado, en el año 1907, cuatro grupos sanguíneos. Los europeos intentaron acreditar este descubrimiento, pero los americanos, tal vez porque Landsteiner emigró a Estados Unidos para continuar sus experimentos, en 1919, le otorgaron su apoyo.

13. Al anatomista inglés Thomas Willis (1621-1675) se le recuerda más a menudo por el homónimo circuito o anillo vascular en la base del cerebro: círculo de Willis. Robert Boyle (1627-1691) fue uno de los miembros fundadores de la Royal Society. En el año 1660 publicó los resultados de sus experimentos que se conocen, desde entonces, como ley de Boyle: «para una masa determinada de gas, a temperatura constante, la presión y el volumen se encuentran en una relación de proporcionalidad inversa». Con la publicación al año siguiente de su obra *El químico escéptico*, preparó el camino de una visión más moderna de la química que se alejaba de las concepciones alquimistas y de la concepción aristotélica de los cuatro elementos. Propuso la noción de «elementos» como cuerpos primitivos y simples que pueden combinarse en otros compuestos. Entre los años 1683 y 1684 publicó una obra que marca el comienzo de la «química fisiológica» y en la que describe un gran número de experimentos sobre las propiedades físico-químicas de la sangre. Los químicos Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794), francés, y Jöns Jacob Berzelius (1779-1848), sueco, son considerados los padres de la química moderna. Los estudios sistemáticos del efecto de la concentración inicial del sustrato sobre la actividad enzimática comenzaron a realizarse a finales del siglo XIX. Ya en el año 1882 se introdujo el concepto del complejo enzima-sustrato como intermediario del proceso de catálisis enzimática. En el año 1913 Leonor Michaelis (1875-1949) y Maud Leonor Menten (1879-1960) desarrollaron esta teoría y propusieron una ecuación de velocidad que explica el comportamiento cinético de las enzimas. François Jacob (1920) y Jacques Monod (1910-1976) recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1965 «por sus descubrimientos referentes al control genético de las enzimas» —también lo recibió André Lwoff (1902-1994) «por sus estudios sobre síntesis viral»—. El premio Nobel de Química 1999 fue adjudicado a Ahmed H. Zewall (1946) «por sus estudios de los estados de transición de las reacciones químicas utilizando espectroscopia de femtosegundo (10^{-15})».

14. Lorenzo R. A. Carlo Avogadro (1776-1856), físico italiano, enunció la ley que lleva su nombre sobre las moléculas de los gases (a igualdad de presión, volumen y temperatura, todos los gases perfectos contienen el mismo número de moléculas) y calculó el número de ellas en un mol de una sustancia (número de Avogadro: $6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$); reconoció las moléculas como compuestas de átomos. Premio Nobel Fisiología o Medicina 1931: Otto H. Warburg (1883-1970) «por su descubrimiento de la naturaleza y modo de acción de la enzima respiratoria». Premio Nobel Fisiología o Medicina 1953: Hans A. Krebs (1900-1981) «por su descubrimiento del ciclo del ácido cítrico», y a Fritz A. Lipmann (1899-1986) «por su descubrimiento de la coenzima A y su importancia en el metabolismo intermediario». Por su parte, las mitocondrias evolucionaron, probablemente, a partir de organismos independientes que llegaron a incorporarse endosimbióticamente en las células. Son las únicas organelas en las células animales que contienen su propio ADN extracromosómico, distinto del mayoritario ADN celular que se encuentra en el núcleo celular. Consecuentemente se replican, transcriben y traducen su ADN independientemente del ADN nuclear. Sin embargo, las funciones celular y mitocondrial son interdependientes. La mitocondria contiene la compleja dotación de vías metabólicas que están involucradas en el metabolismo intermediario; por ello, alteraciones estructurales, bioquímicas o genéticas de la mitocondria condicionan diferentes patologías que afectan a la práctica totalidad de los sistemas orgánicos, en especial al sistema nervioso.

15. Todas las células poseen la capacidad de procesar la información de su entorno. Las células especializadas de los órganos sensoriales son dianas de las señales estimuladoras externas, tales como la luz, los aromas o los sonidos; pero el contexto celular general percibe mensajeros químicos —señales— emitidos por células vecinas o distantes. La interacción de estas señales —ligandos— con los receptores de la superficie de las células destinatarias de aquellas genera, a su vez, señales reguladoras intracelulares, que constituyen la primera etapa de la cascada de acontecimientos bioquímicos que ocurre a lo largo del sistema de transducción de señales hasta alcanzar la modificación de la expresión génica y la consiguiente modulación celular. Durante ese recorrido actúan una serie de intermediarios o eslabones de la cadena que pueden resumirse y agruparse en cuatro subsistemas. La señal extracelular, mensajero químico o ligando (hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores, antígenos, fármacos). El sistema de procesamiento de la señal que agrupa tres subcomponentes: receptor (de diferentes tipos), transductor (proteínas G) y aceptor (fosfolipasas, canales iónicos). El sistema de ejecución, que contempla segundos mensajeros (cAMP, diacil glicerol, diversos cationes como calcio) y efectores (proteína quinasas). Y, por último, el sistema de respuesta celular (factores de transcripción o factores nucleares). La situación aparece cada día más complicada tanto por la múltiple naturaleza química de las señales como por los variados mecanismos con que opera, en cada caso, la cascada de interacciones en el seno de la célula. Por su parte, el mecanismo de la transducción de señales es ingrediente central de fenómenos fisiopatológicos complejos, desde la inflamación al cáncer, y, también, diana de diversos fármacos, desde la aspirina a moléculas anticancerosas. En este contexto, Earl W. Sutherland (1915-1974) recibió el premio Nobel Fisiología o Medicina 1971 «por su descubrimiento relacionado con la acción de las hormonas»; Edmond H. Fischer (1920) y Edwin G. Krebs (1918) recibieron el correspondiente al año 1992 «por sus descubrimientos relacionados con la fosforilación reversible de proteínas como un mecanismo de regulación biológica», y Alfred G. Gilman (1945) y Martin Rodbell (1925) recibieron el del año 1994 «por su descubrimiento de las proteínas G y el papel de esas proteínas en la transducción de señales en las células». Véase Joseph A. Beavo y Laurence L. Brunton, «Cyclic nucleotide research – still expanding after half a century», *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3: 710-718.

16. «Conservar la salud y curar la enfermedad: tal es el problema que la medicina se ha propuesto desde su origen y cuya solución científica todavía persigue». Con esta sentencia arranca Claude Bernard (1813-1878) su más famosa obra, *Introducción al estudio de la medicina experimental*, 1865. Cuando Bernard inició su formación en fisiología, se encontró con una disciplina en plena ebullición, a la que aportó contribuciones originales importantes como el descubrimiento de la glucogénesis hepática o de los nervios vasomotores o el concepto de medio interno. Polemizó con Pasteur sobre el mecanismo íntimo de la fermentación, y su obra influyó de manera decisiva en el desarrollo de la novela experimental de Émile Zola, quien se considerará anatomista y fisiologista: «He querido estudiar unos temperamentos y no unos caracteres. He elegido unos personajes completamente dominados por sus nervios y por su sangre, desprovistos de libre albedrío, arrastrados a cada acto de su vida por las fatalidades de su carne [...] He realizado simplemente sobre dos cuerpos vivientes el trabajo analítico que los cirujanos hacen sobre los cadáveres». El propio Zola puntualizó: «El retorno a la naturaleza, la evolución naturalista que arrastra consigo el siglo, empuja poco a poco las manifestaciones de la inteligencia hacia una misma vía científica». Naturalismo que se circunscribe en el contexto cultural del positivismo. La vía científica fue perseguida por Zola con ahínco. Como novelista experimentador que se consideraba partícipe del movimiento de la inteligencia del siglo, partía del principio de que si el método experimental había podido ser trasladado de la química y de la física a la fisiología y a la medicina, lo podía ser de la fisiología a la novela naturalista. La novela experimental, para Zola, es «un trabajo de adaptación, ya que el método experimental ha sido establecido con una fuerza y una claridad maravillosa por Claude Bernard en su *introducción*. Este libro, escrito por un sabio cuya autoridad es decisiva, va a servirme de base sólida [...] A menudo me bastará con reemplazar la palabra médico por la palabra novelista para hacer claro mi pensamiento y darle el rigor de una verdad científica». Siguiendo a Claude Bernard, Zola señaló las diferencias existentes entre observar y experimentar. Observar implicaba la limitación de observar fenómenos sin perturbarlos. Experimentar, al contrario, comportaba modificar los fenómenos naturales haciéndolos «aparecer en circunstancias o en condiciones en las que la naturaleza no las presentaba». Véase Pedro García Barreno (ed.), *Claude Bernard: Introducción a la medicina experimental*. Clásicos de la Ciencia y la Tecnología, Crítica-Fundación Iberdrola, Barcelona, 2005.

17. Las conferencias dadas en el Museo en aquel año se publicaron en el primer volumen de *Los Fenómenos vitales comunes a los animales y a las plantas*, que fue corregido por el propio Bernard poco antes de fallecer. Este primer volumen incluye la Lección de apertura o inaugural del curso 1870; el segundo volumen fue editado por Dastre, quien recogió las conferencias sobre el origen del azúcar, sobre la digestión y la respiración, correspondientes a cursos anteriores.

18. «Hemos dicho que el organismo vivo es una asociación de células organizadas, más o menos modificadas, y agrupadas en tejidos, órganos, aparatos y sistemas. Desde el sercélula hasta el hombre se encuentran en estas agrupaciones todos los grados de complicación. La ley de esta complicación creciente ha sido por mucho tiempo desconocida; hoy podemos ya entreverla. El examen anatómico no ha bastado para darla a conocer; [...] Por medio de la fisiología se ha vislumbrado la solución del problema[...] En una palabra, la vida celular resulta de dos series de condiciones: las condiciones intrínsecas de la célula y las condiciones extrínsecas o del medio circundante. Repetimos que otro tanto sucede respecto al organismo entero. Dejando a un lado, por ahora, las condiciones intrínsecas[...] nos ocuparemos de las extrínsecas [...] Las condiciones extrínsecas esenciales, lejos de ser infinitamente variadas son, por el contrario, poco numerosas, y las mismas para todas las células animales y vegetales. Este es un hecho capital, sobre el que nunca se insistirá bastante [...] Toda célula exige para vivir la reunión de estas condiciones. Necesita agua, oxígeno, una temperatu-

ra conveniente, ciertos principios químicos, y todo esto en proporciones evidentemente constantes [...] Deberá haber en torno de ellas [células] un verdadero *milieu intérieur* donde se encuentren reunidas estas condiciones comunes [...] Muchas veces he insistido en la idea de que la existencia del ser vivo se desliza no en el medio externo [medio ambiente o circundante], sino en el medio interno [...] Los organismos elementales, las partículas constitutivas verdaderamente vivas, las células histológicas, se bañan en un medio interno que las envuelve y que sirve de intermediario entre ellas y el medio cósmico [...] En el medio en que están sumergidos los elementos, allí es, en una palabra, donde deben reunirse las condiciones extrínsecas de la vida; a saber, el agua, el oxígeno, el calor, las sustancias químicas alimenticias [...] Todos los aparatos [el trípode vital de Bichat: pulmón, corazón y cerebro] están contruidos para la vida celular. [Si se destruyen] se imposibilita la vida celular por las alteraciones producidas en el medio interno, que no se distribuye ya convenientemente entre las células elementales del organismo [...] [Pero] la vida general, es decir, la vida celular total, no cesa solamente cuando se rompe o destruye uno de los aparatos que distribuyen el líquido nutritivo (medio interno) a los elementos anatómicos, sino que se extingue igualmente cuando este medio interno se altera o vicia [...] alteraciones morbosas del medio interno. Las células concurren a la elaboración del mismo medio en que viven [...] productos de la actividad celular, que son los principios inmediatos cuya presencia constituye una condición nueva del medio interno. Formándolos, interviene el elemento vivo en la constitución de su medio [...] por esto, al enfermar una célula el medio se altera, y otras células enferman también [...] En resumen, todo está dispuesto en los organismos para la vida celular [...] todos los mecanismos vitales —los aparatos y sus funciones— tienen un único objetivo: preservar constantes las condiciones de vida en el medio interno».

19. Su extensa producción se resumen en tres grandes obras: *The Respiratory Function of the Blood*, publicada en 1914; *Features in the Architecture of Physiological Functions*, publicada en 1934 y que le valió el apelativo del «Bernard del siglo XX» —«es un libro que ofrece una visión integrada de la fisiología de tal calado que debe ser leído por todo aquel que quiera acercarse al trabajo experimental en fisiología»—, y *Research in Pre-natal Life*, publicado unas semanas antes de morir.

20. Como biólogo y filósofo, Henderson indaga en su libro *The Fitness of the Environment* (1913) sobre el significado biológico de las propiedades de la materia, y en *The Order of Nature* (1917) analiza y discute los principios de la historia de la filosofía natural, especialmente los teleológicos, desde el punto de vista de un naturalista; y como sociólogo —se consideraba discípulo de Vilfredo Pareto (1848-1923)— tuvo una marcada influencia sobre los sociólogos norteamericanos a través de su proposición: «los sistemas sociales [al igual que los sistemas biológicos] tienden al equilibrio».

21. El cuerpo humano está formado, principalmente, por agua. El agua es una simple molécula triatómica con una desigual distribución de cargas, que resulta en un ángulo H-O-H de 105°; ello causa polaridad, agregación, elevada tensión superficial, alta capacidad calorífica específica, elevada temperatura pero baja presión de evaporación y elevado punto de ebullición. El agua es un potente ionizador, y ella misma está discretamente ionizada en un ión hidroxilado cargado negativamente (OH⁻) y otro protonado cargado positivamente (H₃O⁺). De manera convencional, esta autoionización o ionización espontánea del agua se escribe: H₂O ↔ H⁺ + OH⁻. El símbolo H⁺ (ión hidrógeno o hidrogenión) es convincente pero metafórico. Mientras los protones disociados en el agua tienen muchas formas —por ejemplo, H₃O⁺, H₅O₂⁺ o H₉O₄⁺—, la mayoría de médicos y químicos se refieren a ellos como iones hidrógeno. La disociación del agua es constante (K_w) y está influida por cambios de la temperatura, electrolitos disueltos o componentes celulares: K_w = [H⁺] [OH⁻]. En otras palabras, si [H⁺] incrementa, [OH⁻] disminuye en la misma magnitud.

La ionización espontánea del agua es mínima. En agua pura a 25 °C, la presencia de $[H^+]$ y de $[OH^-]$ es de $1,0 \times 10^{-7}$ mEq L^{-1} ; que, en escala logarítmica, corresponde a $pH = 7$. El agua se torna discretamente alcalina cuando desciende la temperatura (0 °C, $pH = 7,5$), y ligeramente ácida cuando la temperatura incrementa (100 °C, $pH = 6,1$). El pH fisiológico, en el que el organismo humano opera, difiere entre los compartimientos celular ($pH 6,9$) y extracelular o intersticial ($pH 7,4$), y entre la sangre venosa ($pH 7,5$) y arterial ($pH 7,4$). Convencionalmente, el equilibrio ácido-básico se refiere a los cambios en la concentración de iones hidrógeno en sangre arterial, que refleja el líquido extracelular (LEC) cuyo pH es 7,4. Ello es razonable, en cuanto que las células son relativamente impermeables a materiales iónicos y permanecen ajenas a cambios en líquidos, electrolitos y tensión de dióxido de carbono que repercuten con facilidad en el LEC. De acuerdo con ello, ocurre acidosis —incremento de la concentración de iones hidrógeno— cuando el $pH < 7,3$, y alcalosis —disminución de la concentración de iones hidrógeno— cuando el $pH > 7,5$. Un ácido es una sustancia que incrementa la concentración de iones hidrógeno, cuando se añade a una solución. Una base es una sustancia que disminuye la concentración de iones hidrógeno —incrementa los iones hidroxilo—, cuando se añade a una solución. Todos los iones hidrógeno e hidroxilo derivan de la disociación del agua.

El fluido extracelular es una sopa iónica que contiene células y partículas neutras, gases disueltos (oxígeno y dióxido de carbono) e iones completamente o parcialmente disociados. Muchos de esos factores inciden en la disociación del agua, dependiendo de la carga química, cuantía y grado de disociación. Además, partículas ionizadas, especialmente sodio y cloro, ejercen un efecto osmótico importante. Las diferentes partículas disueltas en el LEC obedecen a tres leyes: neutralidad química (la carga positiva neta debe ser igual que la carga negativa neta); conservación de masa (la cantidad total de una sustancia en el espacio extracelular es constante a menos que se añada, remueva, degrade o destruya), y debe cumplirse el equilibrio de disociación para las sustancias disociadas incompletamente (albúmina, fosfato y carbonato). Para determinar el estado ácido-básico de un fluido es esencial tener en cuenta todas las sustancias gobernadas por esas reglas.

Los iones fuertes están completamente disociados a pH fisiológico. Los iones fuertes más abundantes en el espacio extracelular son sodio (Na^+) y cloro (Cl^-). Otros iones fuertes importantes incluyen K^+ , SO_4^{2-} , Mg^{2+} y Ca^{2+} . Cada uno de ellos aporta un efecto electroquímico y osmótico directo. La diferencia de carga entre cationes fuertes y aniones fuertes se calcula por: $([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [\text{otros aniones fuertes: A}]) = 40 - 44$ mEq. Este exceso de carga positiva, denominada «diferencia iónica fuerte» (DIF), es siempre positiva y está equilibrada por una cantidad igual de base tampón, principalmente fosfato, albúmina y bicarbonato. La DIF influye en la disociación del agua vía neutralidad eléctrica y conservación de masa. Así, un incremento de la DIF disminuirá la liberación de iones hidrógeno del agua (e incrementará la liberación de iones hidroxilo) y causará alcalosis. Una disminución de la DIF incrementa la liberación de iones hidrógeno causando acidosis.

Albúmina y fosfato son ácidos débiles. Su grado de disociación se relaciona con la temperatura y pH . El efecto de los ácidos débiles (simbolizado por A_{TOT}) sobre el equilibrio ácido básico depende de su cuantía absoluta y equilibrio de disociación. Ignorar la cuantificación de A_{TOT} limita la aplicación de los conceptos expuestos del equilibrio ácido básico en la clínica. La repriorización del metabolismo hepático que ocurre en situaciones críticas origina hipoalbuminemia (el hígado decide que es prioritaria la biosíntesis de otras proteínas), y lo mismo ocurre tras la administración de fluidos por vía endovenosa y en situaciones de fuga de macromoléculas (albúmina) desde el compartimiento intravascular al intersticial. Hipofosfatemia se asocia a malnutrición y a restauración de la alimentación tras ayuno pro-

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

longado, y también a situaciones poliúricas y a hemodilución. Por el contrario, hiperfosfatemia es una complicación de la insuficiencia renal. Hipoalbuminemia e hipofosfatemia conducen a alcalosis metabólica, e hiperfosfatemia, a acidosis metabólica.

La fuente principal de ácido en el organismo es el dióxido de carbono, producido durante el metabolismo aeróbico. La reacción del dióxido de carbono con agua produce cerca de 12,500 mEq de H^+ cada día, que es finalmente eliminado por los pulmones. Así, la $[CO_2]_{LEC}$ está determinada por la producción tisular y la ventilación alveolar. Por el contrario, solo 20 – 40 mEq de iones hidrógeno son eliminados por el riñón cada día. El dióxido de carbono disuelto existe en cuatro formas: dióxido de carbono, CO_2 ; ácido carbónico, H_2CO_3 ; iones bicarbonato, HCO_3^- , e iones carbonato, CO_3^{2-} . Previo a su eliminación, el ácido volátil es tamponado principalmente por hemoglobina (Hb). La desoxihemoglobina es una base fuerte, y ello provocaría un enorme incremento del pH venoso si no captara iones hidrógeno producidos en el metabolismo oxidativo tisular. La sangre venosa contiene 1,68 mmol L^{-1} extra de CO_2 en relación con la sangre arterial: sesenta y cinco por ciento como HCO_3^- y H^+ unidos a Hb, veintisiete por ciento como carbaminoHb (CO_2 unido a HB) y ocho por ciento disuelto.

El dióxido de carbono atraviesa con facilidad las membranas celulares. Dentro del eritrocito, el CO_2 combina con H_2O , bajo la influencia de la enzima anhidrasa carbónica, para formar H_2CO_3 , que ioniza en hidrógeno y bicarbonato. Los iones hidrógeno se unen a restos histidina en la desoxiHB, mientras el bicarbonato es bombeado hacia el exterior celular. Ante ello, el cloro se traslada al interior celular (desplazamiento del cloro) para mantener la electroneutralidad. Incrementos significativos de la pCO_2 —acidosis respiratoria— saturan el sistema, lo que conduce a una rápida caída del pH. La acidosis respiratoria crónica se asocia a un incremento del contenido corporal total de CO_2 , que se refleja principalmente por un incremento en el bicarbonato sérico ($\Delta HCO_3^- = 0.5 \Delta PaCO_2$). Es importante no confundir esta dependencia con la «compensación metabólica de la hipercarbia», un lento proceso que reduce la DIF por incrementar la excreción urinaria de cloro.

El dióxido de carbono está controlado, principalmente, por quimiorreceptores en la médula, cuerpo carotídeo y arco aórtico. Un incremento de la $PaCO_2$ o de la acidez del líquido cefalorraquídeo estimula la ventilación alveolar. Cuando se produce un fracaso respiratorio, el principal sistema de amortiguación del CO_2 , la hemoglobina, se satura. Ello conduce, rápidamente, a acidosis. En respuesta, el riñón excreta cloro, utilizando NH_4^+ , un catión débil, para mantener el equilibrio electroquímico. De esta manera se mantiene la osmolaridad del líquido extracelular. Por su parte, el ácido metabólico es amortiguado, principalmente, mediante el incremento de la ventilación alveolar —alcalosis respiratoria compensadora— y echando mano de ácidos débiles extracelulares, que incluyen proteínas plasmáticas, fosfato y bicarbonato. El sistema tampón o amortiguador bicarbonato (noventa y dos por ciento de la capacidad de amortiguación plasmática y trece por ciento de la capacidad de tamponamiento total) es, probablemente, el amortiguador extracelular más importante. El pKa del bicarbonato es relativamente bajo (6,1), pero la importancia del sistema deriva de la enorme cantidad de dióxido de carbono del organismo. La combinación de bicarbonato y agua produce dióxido de carbono que se excreta vía pulmonar; ello incrementa la ventilación alveolar. En la acidosis metabólica se excreta preferentemente cloro por el riñón; una situación que remedia la situación fisiológica renal, cuando el sodio y el cloro son absorbidos de la dieta en cantidades relativamente elevadas. Alteraciones en el manejo renal del cloro pueden ser responsables de determinadas alteraciones ácido-básicas congénitas; por ejemplo, en la acidosis tubular renal, se da una incapacidad para excretar Cl^- en proporción al Na^+ eliminado. De manera similar, el pseudohipoaldosteronismo parece resultar de un excesiva reabsorción de cloro; y el síndrome de Bartter está causado por una mutación del gen que

codifica un canal de cloro que regula el cotransporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Todo ello indica que el papel del cloro en la regulación electrolítica y ácido-básica ha sido minusvalorado.

Los trastornos del equilibrio ácido-básico son una parte importante del manejo de los enfermos críticamente enfermos. Es importante darse cuenta de que el organismo utiliza mecanismos de compensación muy específicos y muy agresivos para restaurar el pH a los valores fisiológicos. Lo lleva a cabo mediante diferentes amortiguadores, estrategias respiratorias y manejo por parte del riñón de un número de especies moleculares ionizadas. Con todo ello es posible mantener el pH dentro de los estrechos límites fisiológicos, a pesar de anomalías ácido-básicas significativas. La excepción es la acidosis respiratoria aguda.

22. Archibald E. Garrod (1857-1936), hijo de Alfred B. Garrod, médico del King's College Hospital, que describió el metabolismo alterado del ácido úrico en la gota. Practicó en hospitales de Londres y de Viena; obtuvo el título de médico en el año 1885. Durante los veinte años siguientes trabajó en diferentes hospitales londinenses. Fue un apasionado defensor de la investigación científica como fundamento de la práctica médica, a la vez que publicó sobre una variedad de enfermedades y de temas: *An Introduction to the Use of the Laryngoscope* (1886), *A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis* (1890), y colaboró en la edición de *Diseases of Children* (1913). Fue cofundador del *Quarterly Journal of Medicine*, que ofreció un foro de discusión a la investigación más fundamental de la enfermedad. Desarrolló un interés creciente en química clínica e investigó la química de la orina en cuanto reflejo del metabolismo sistémico y de la enfermedad. Esta orientación, combinada con la nueva herencia mendeliana que aprendió de largos debates con William Bateson, el paladín de Mendel, le condujo al estudio de unas pocas familias que producían una orina muy oscura —alcaptonuria—, de lo que concluyó que tan misteriosa enfermedad podía ser conceptualizada como un trastorno hereditario del metabolismo. La alcaptonuria es una rara patología del metabolismo de los ácidos orgánicos que se caracteriza porque la orina se torna en color marrón oscuro al exponerla a la luz natural. A la larga, los afectados con esta enfermedad desarrollan artritis caracterizada por el depósito de un pigmento marrón en el cartílago articular y tejidos conectivos. Garrod estudió los patrones de herencia y sugirió que estaba causada por una mutación en un gen involucrado en el metabolismo de una clase de compuestos denominados alcaptonos. Publicó *The Incidence of Alkaptonuria: a Study in Chemical Individuality*, en el año 1902. Durante la siguiente década, Garrod elaboró el concepto de la posible naturaleza de las enfermedades metabólicas hereditarias. Formuló la hipótesis «un gen una enzima» y describió la naturaleza de la herencia recesiva de la mayoría de los defectos enzimáticos. En el año 1908 presentó el tema central de su trabajo en las *Croonian Lectures* ante el Royal College of Physicians, con el título «Inborn Errors of Metabolism», que publicó al año siguiente. Garrod amplió sus estudios a la cistinuria, pentosuria y albinismo. Fue pionero en un nuevo campo de la medicina que llegaría a conocerse como «medicina molecular». Sucedió a William Osler como Regius Professor de Medicina en Oxford.

23. George W. Beadle (1903-1989) y Edward L. Tatum (1909-1975) obtuvieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1958 «por descubrir que los genes actúan regulando acontecimientos químicos definidos».

24. Linus Carl Pauling (1901-1994), químico estadounidense y una de las mentes más preclaras del siglo XX. Él mismo se llamaba cristalógrafo, biólogo molecular e investigador médico. Fue uno de los primeros químicos cuánticos, y recibió el premio Nobel de Química en 1954 «por sus investigaciones sobre la naturaleza del enlace químico y sus aplicaciones para desvelar la estructura de las sustancias complejas». También recibió el premio Nobel de la Paz 1962, «por haber abogado incesantemente, no solamente contra las pruebas nucleares, contra la proliferación de las armas nucleares o contra su uso, sino en contra de cualquier forma de resolver los conflictos internacionales por la vía bélica». Pauling hizo

contribuciones importantes a la definición de la estructura de los cristales y proteínas, y fue uno de los fundadores de la biología molecular. Es reconocido como un científico muy versátil, debido a sus contribuciones en diversos campos, que incluyen la química cuántica, química inorgánica y orgánica, metalurgia, inmunología, anestesiología, psicología, decaimiento radiactivo y otros. En 1939 Pauling publicó su obra más importante, *The Nature of the Chemical Bond*, en la que desarrolló el concepto de hibridación de los orbitales atómicos. «La naturaleza del enlace químico» y su texto introductorio *General Chemistry*, publicado diez años después, se encuentran entre las obras científicas de mayor difusión. Tanto sus trabajos sobre los sustitutos del plasma sanguíneo durante la Segunda Guerra Mundial, como sus investigaciones en la anemia falciforme o drepanocitosis, que calificó con el revolucionario término de «enfermedad molecular», influyeron en gran medida en la investigación en biología de la segunda mitad del siglo XX. Pauling descubrió la estructura de la hélice alfa —la forma de enrollamiento secundario de las proteínas—, lo que lo llevó a acercarse al descubrimiento de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN); ello, poco antes de que Watson y Crick hicieran el descubrimiento de esa estructura, en el año 1953. De hecho, propuso una estructura en forma de triple hélice para el ADN. A raíz del autotratamiento de una enfermedad renal, Pauling abogó por el consumo de dosis masivas de vitamina C en el tratamiento y prevención de las más variadas patologías —medicina ortomolecular: terapia que acentúa el uso de las sustancias naturales encontradas en la dieta, como vitaminas, minerales, compuestos antioxidantes, aminoácidos o ácidos grasos esenciales, para la prevención y el tratamiento de enfermedades—, algo que ahora se considera fuera de la ortodoxia médica.

25. El premio Nobel de Fisiología o Medicina 1934 fue otorgado a George H. Whipple (1878-1976), George R. Minot (1885-1950) y a William P. Murphy (1892-1897) «por sus descubrimientos relativos al tratamiento con hígado en casos de anemia». Lo que descubrieron fue que en la causa de la anemia megaloblástica característica de la anemia perniciosa participa un «principio externo» presente en el hígado. Este factor se identificaría como vitamina B₁₂, cuya estructura sería desvelada por Dorothy C. Hodgkin (1910-1994), de la Universidad de Oxford, en el año 1961. Hodgkin recibió el premio Nobel de Química 1964 «por sus determinaciones, mediante técnicas de rayos X, de las estructuras de importantes sustancias bioquímicas». William Castle (1897-1990) identificaría el «principio intrínseco» necesario para la absorción de la vitamina B₁₂, y demostró que la anemia perniciosa se debe, primariamente, a la ausencia de ese factor, presente en la mucosa gástrica. Años después se descubrió que la ausencia del principio intrínseco se debe a un fenómeno de destrucción por autoanticuerpos; la anemia perniciosa es una enfermedad autoinmune que destruye la mucosa gástrica, por lo que se produce, también, aclorhidria gástrica.

26. En noviembre de 1949, Linus Pauling publicó un trabajo conjunto en *Science*: «Sickle cell anemia, a molecular disease». En él demostraban que la hemoglobina de pacientes con anemia de células drepanocíticas tenía una carga eléctrica diferente a la de individuos sanos. El trabajo tuvo un fuerte impacto tanto en la comunidad biomédica como en el público en general. La publicación de Pauling fue seminal en dos sentidos. Primero mostró que la causa de una enfermedad podía atribuirse a una alteración de la estructura molecular de una proteína, abriendo la posibilidad de que muchas enfermedades pudieran explicarse de esta manera. Segundo, como se conocía que esta enfermedad era hereditaria, el trabajo apuntó que los genes determinaban la estructura de las proteínas. En 1965 Pauling defendió el punto de vista de que «el hombre es, simplemente, una colección de moléculas» y que «puede ser comprendido en términos moleculares». La atención de Pauling hacia la anemia de células drepanocíticas se debió a William B. Castle, un clínico de Harvard. Ambos formaban parte del Medical Advisory Committee que asistió a Vannevar Bush en la elabo-

ración del famoso informe «Science – The Endless Frontier». Pauling había estudiado la hemoglobina en proyectos de sustitutos de la sangre durante la Segunda Guerra Mundial y cómo el oxígeno se une a la hemoglobina, en el año 1935. Estaba familiarizado con la hemoglobina cuando Castle le comentó que solo la sangre venosa (desoxigenada) de pacientes con anemia drepanocítica contenía eritrocitos drepanocíticos. La dependencia del oxígeno de la drepanocitosis sugirió que la hemoglobina era responsable del proceso. Pauling pensó que en esos pacientes las moléculas de hemoglobina podían cambiar de forma e intuyó que la aproximación fisicoquímica era una poderosa herramienta para abordar problemas fisiopatológicos. Y, como muchos otros científicos, reclamó la necesidad de reorientar la financiación militar, comprensible en tiempos de guerra, para costear, en tiempos de paz, investigación civil. El proyecto sobre anemia de células drepanocíticas representó para Pauling una convergencia de intereses políticos, financieros e intelectuales. Pauling asignó el proyecto, como trabajo de tesis doctoral, a Harvey A. Itano, que tras intentar diferentes métodos concentró sus esfuerzos sobre las técnicas electroforéticas, entonces disponibles en contadísimos laboratorios. Beadle y Tatum habían establecido, en la década de 1940, la hipótesis de «un gen – una enzima», pero no estaba claro si los genes controlaban algo más que la mera presencia o ausencia de una enzima particular. El trabajo de Pauling demostró que los genes podían alterar cualitativamente la estructura de las proteínas, abriendo las puertas, con ello, a la medicina molecular.

27. Véase [www. Human Genome Project Information](http://www.HumanGenomeProjectInformation.com).

28. Véase Chris Gunter, senior (ed.), «Nature insight: Human genomics and Medicine», *Nature*, 2004, 249:438-482; D. R. Bentley, «Genomes for medicine», 440-445; C. S. Carlson *et al.*, «Mapping complex disease loci in whole-genome association studies», 446-452; J. Bell, «Predicting disease using genomics», 453-456; G. Egger *et al.*, «Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy», 457-463; W. E. Evans *et al.*, «Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics», 464-468; R. L. Strausberg *et al.*, «Oncogenomics and the development of new cancer therapies», 469-474; F. S. Collins, «The case for a (U.S.) prospective cohort study of genes and environment», 475-477; J. S. Altshuler *et al.*, «Organizational challenges in clinical genomic research», 478-481.

29. Albert R. Jonsen, Sharon J. Durfy, Wylie Burke y Arno G. Motulsky, «The advent of the “unpatients”», *Nature Medicine*, 1996, 2 (6):622-624.

30. María Cascales Angosto, M.^a José Gómez-Lechón y José E. O’Connor Blasco (eds.), *Las Ómicas. Genómica, Proteómica, Citómica y Metabólica. Nuevas tecnologías para el desarrollo de fármacos*. Monografías XVII. Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, 2005.

31. K. I. Goh *et al.*, «The human disease network», *PNAS*, 2007, 104 (21):8685-8690.

32. Paul T. Kidd (ed.), *European Visions for the Knowledge Age. A Quest for New Horizons in the Information Society*, Cheshire Henbury, 2007.

33. L. M. Silver, «Viewpoint-Reprogenetics: third millennium speculation», *EMBO reports*, 2000, 1 (5):375-378.

34. Por ejemplo, la familia enzimática hepática del citocromo P450 (CYP) es responsable del metabolismo, detoxicación y eliminación de más de treinta clases diferentes de fármacos. Variaciones en los genes que codifican tales enzimas pueden incidir en la tasa del metabolismo de ciertos fármacos. Formas enzimáticas CYP hipo o inactivas serán incapaces de metabolizar y de eliminar eficazmente un determinado fármaco, lo que puede causar sobredosis e intoxicación; y, al contrario, individuos con mayor actividad enzimática pueden hacer que dosis convencionales sean ineficaces. Hoy existen pruebas que identifican polimorfismos génicos en la familia CYP, lo que permite ajustar las dosis en los pacientes. Otra enzima, denominada TPMT —tiopurina metiltransferasa—, desempeña un importante pa-

pel en el tratamiento quimioterápico de una frecuente leucemia infantil, porque metaboliza una clase de fármacos llamados tiopurinas. Un pequeño porcentaje de caucásicos portan variantes génicas que les impide producir la forma activa de esta proteína; como resultado, la tiopurina administrada alcanza niveles tóxicos porque la forma inactiva de la TPMT es incapaz de metabolizar el fármaco y, con ello, producir el derivado terapéuticamente activo. Por otro lado, se han utilizado marcadores genéticos para definir algunos subtipos de enfermedad, identificar objetivos farmacológicos y predecir la respuesta terapéutica. Por ejemplo, la identificación de la anomalía citogenética —quinasa bcr-abl— que define la leucemia mieloide crónica condujo al desarrollo de un fármaco específico —Gleevec®— para combatir la enfermedad; cáncer de mama Her2⁺ es sensible a Herpectin®; determinados tipos de gliomas cerebrales —con modificaciones epigenéticas (metilación del promotor) de una enzima reparadora de ADN (MGMT)— responden a agentes alquiantes, y subtipos de linfoma reticular son tratables con el anticuerpo anti-CD20, Rituxan®. También es posible identificar no respondedores a determinados fármacos sobre la base de polimorfismos en dianas farmacológicas, lo que se ha sugerido, por ejemplo, para estatinas. Esta intersección entre genómica y medicina tiene el potencial para ofrecer una nueva dotación de herramientas diagnósticas que podrán utilizarse para individualizar y optimizar la terapéutica.

35. Inicialmente dudó de su valor. En el *Diálogo llamado pharmacodilosis o declarion medicinal*, publicado en el año 1536, escribió que estos nuevos compuestos eran inferiores a los españoles. Pero Monardes cambió de parecer, y en su *Dos libros. El uno que trata de todas las cosas que traen de nuestras islas occidentales*, escrito entre los años 1565 y 1574, exaltó sus propiedades terapéuticas.

36. Charles C. Mann, Mark L. Plummer, *The Aspirin Wars. Money, Medicine, and 100 Years of Rampant Competition*. Harvard Business School Press, Boston-Mass., 1991; W. S. Pierpoint, «The natural history of salicylic acid», *Interdisciplinary Science Reviews*, 1997, 22 (1):45-52; Gerald Weissmann, «Aspirin», *Scientific American*, enero, 1991:58-64.

37. El premio Nobel de Fisiología o Medicina 1982 se otorgó a Sune K. Bergström (1916-2004), Bengt I. Samuelsson (1934) y John R. Vane (1927-2004) «por sus descubrimientos relacionados con las prostaglandinas y sustancias biológicamente activas relacionadas». En 1971, sir John Vane publicaba que el ácido acetilsalicílico acetilaba e inhibía de forma irreversible la enzima ciclooxigenasa (COX). Estas observaciones impactantes llevaron a esgrimir la hipótesis de que los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINE) como grupo, ejercen tanto sus efectos terapéuticos antiinflamatorios como los efectos secundarios indeseables a través de la vía de la inhibición de la COX que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas. Las prostaglandinas, en particular la PGE₂, ejercen múltiples funciones fisiológicas y fisiopatológicas. Así, la PGE₂ mantiene la integridad de la mucosa gástrica normal y la homeostasis de los fluidos y electrolitos. Además, la PGE₂ contribuye a la aparición de signos y síntomas de la inflamación, como el dolor y la vasodilatación local, de manera directa o potenciando los efectos de mediadores. Hay, al menos, dos isoformas distintas de prostaglandina H-sintetasa o ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2, codificadas por genes independientes. La COX-1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos, donde regula funciones fisiológicas importantes de «organización de la casa»; por ejemplo, la COX-1 cataliza la producción de prostaglandinas por el endotelio y por la mucosa gástrica, lo que conduce a efectos antitrombogénicos y citoprotectores, respectivamente. La COX-2, que es la forma inducible, es indetectable en la mayor parte de los tejidos; su expresión aumenta durante el desarrollo y la inflamación, pero su expresión constitutiva permanece baja, excepto en el cerebro. Una hipótesis postula que los efectos antiinflamatorios de los AINE son el resultado de la inhibición de la COX-2, y que los efectos adversos significativos (toxicidad renal y gastrointestinal) son consecuencia de la inhibición de la COX-1.

Con el descubrimiento reciente de las dos isoformas de la COX están emergiendo datos respecto a su papel específico biológico y patológico. La forma constitutiva, COX-1, es inhibida por todos los AINE disponibles y tiene un papel importante en el mantenimiento de las funciones fisiológicas tisulares. La forma inducible, COX-2, también es inhibida por los AINE actualmente disponibles; sin embargo, los AINE afectan de forma diferente a la COX-1 y a la COX-2. Es posible medir la habilidad relativa de los AINE *in vitro* para inhibir las dos isoenzimas de la COX. Esta inhibición se expresa como la relación (COX-1:COX-2), que puede indicar el grado con que un AINE dado causa efectos secundarios por la inhibición de la COX-1. Por ejemplo, los AINE que tienen la inhibición COX-2 más alta y, por ello, una mejor actividad de relación COX-2:COX-1, deberán tener menos efectos adversos renales y gastrointestinales. La aspirina, la indometacina, el piroxicam, el sulindaco y el tolmetín parecen ser los AINE con una razón COX-2:COX-1 menos favorable. A su vez, estos fármacos son conocidos como los que presentan mayor propensión a inducir lesiones gástricas. La mayoría de los AINE existentes hasta fechas recientes son selectivos predominantemente de la COX-1, a excepción del diclofenaco, que es equipotente sobre la COX-1 y COX-2, del meloxicam, que es de tres a siete veces más selectivo para la COX-2, y la nimesulida, que es de cinco a seis veces más selectiva para la COX-2. Los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2 han demostrado bloquear la producción de prostaglandinas y la inflamación tisular aguda *in vitro* en dosis que no afectan a la producción gástrica de prostaglandinas. Estos resultados sugieren que los inhibidores de la COX-2 pueden ser una alternativa terapéutica más segura que los AINE actualmente disponibles. En definitiva, los nuevos inhibidores de la COX-2 parecen ofrecer, según avalan los estudios realizados, una mejor tolerancia y seguridad digestivas junto con una eficacia conservada en el tratamiento de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide y la osteoartritis, en las que el dolor y la inflamación desempeñan un papel importante. Sin embargo, se ha señalado un incremento significativo de riesgo para ataque cardíaco, trombosis y ACV, que obligó, en septiembre del año 2004, a retirar del mercado un inhibidor de COX-2.

38. Los efectos beneficiosos de los salicilatos y derivados³⁹, naturales y de síntesis, se deben a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, que no ocurre en los vegetales y que tiene a su cargo el primer y limitante paso de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, una hipótesis propuesta en el año 1971. Diferentes prostaglandinas tienen acción proinflamatoria y protrobinógena y, por ello son mediadores principales de la inflamación —dolor, fiebre— y de la coagulación —trombosis—; otras tienen resultados beneficiosos, como vasodilatación, cuya anulación es responsable de algunos efectos colaterales indeseables. Sin embargo, la complicación más frecuente, la hemorragia de diferente grado, resulta de uno de los efectos terapéuticos buscados: disminución de la agregación plaquetaria. Otro aspecto interesante de los salicilatos es su papel en las plantas, en las que no existe la ciclooxigenasa, enzima diana de aquellos y que justifica sus efectos farmacológicos. Algunas plantas, el día de la maduración y fertilización, generan calor de manera explosiva. Este calor se utiliza para volatilizar ciertos odorantes que atraen insectos específicos que aseguran la polinización. En los años de la década de 1930 se identificó la sustancia —calorigen— que provoca la producción de calor; en 1987 se identificó el calorigen como ácido salicílico. También se conocía desde hacía años que la aplicación de salicilatos sobre las hojas del tabaco minimiza los efectos patogénicos del virus del mosaico del tabaco. En tal caso, el virus provoca lesiones necróticas puntuales, pero no se extiende al resto de la hoja. En el año 1990 se demostró que agresiones a las hojas de determinadas plantas por hongos específicos centuplican los niveles de salicilatos en la zona atacada. Ello con dos objetivos; a nivel local/regional, como autacoide, activar genes responsables de limitar la difusión del virus, y a distancia, como hormona, servir como señal de alarma a efectos de activar genes responsables de ela-

borar una resistencia sistémica adquirida contra un plantel de patógenos. Por último, el ácido salicílico no es el único mensajero presente en plantas estresadas o lesionadas. Otro es el ácido jasmónico, cuyo derivado volátil se utiliza en perfumería. El ácido jasmónico es una molécula que tiene una estructura que recuerda a la de las prostaglandinas animales. El ácido jasmónico se ha involucrado en la producción de elementos disuasorios, principalmente en solanáceas lesionadas mecánicamente o por insectos herbívoros; por ejemplo, induce proteínas que inhiben las enzimas digestivas de los insectos y otras repelentes y tóxicas para estos. Se ha sugerido que el ácido salicílico bloquea alguna de tales respuestas, inhibiendo la síntesis de ácido jasmónico, de modo similar a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en animales. Véase W. E. Durrant y X. Dong, «Systemic acquired resistance», *Annual Review of Phytopathology*, 2004, 42:185-209.

39. Los diferentes compuestos farmacológicamente relacionados con la aspirina, denominados «fármacos antiinflamatorios no esteroideos», se agrupan en ácidos carboxílicos, pirazoles y oxicames. Los primeros incluyen salicilatos —por ejemplo, ácido acetil salicílico o aspirina—, derivados del ácido acético —por ejemplo, indometacina—, derivados del ácido propiónico —por ejemplo, ibuprofeno— y fenamatos —por ejemplo, ácido mefenámico—. Ejemplos de pirazoles y de oxicames son, respectivamente, la fenilbutazona y el piroxicam. Por su parte, algunas plantas elaboran diferentes salicilatos que pueden utilizarse directamente con diversos propósitos; así, algunas ericáceas —arándano, brezo, madroño— producen un salicilato odorífero y volátil —aceite esencial de gaulteria— que se emplea en masajes.

40. Edward Calvin Kendall (1866-1972), Tadeus Reichstein (1897-1996) y Philip Showalter Hench (1896-1965) fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1950 «por sus descubrimientos relativos a las hormonas de la corteza adrenal, su estructura y sus efectos biológicos».

41. William Osler nació en Canadá, en el año 1849. Se graduó en Medicina en la Universidad McGill, en 1872, e, inmediatamente después, visitó centros médicos en Europa. Mientras estaba en la Facultad de Medicina londinense, en el año 1873, demostró y nominó las plaquetas sanguíneas. De regreso a Canadá, fue pronto nombrado profesor de Medicina en la Universidad de McGill y, en 1884, marchó, a la facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania, en Filadelfia, donde fue nombrado profesor de Medicina Clínica. Durante este periodo practicó un millar de autopsias, llegando a consolidarse como un experto patólogo. El momento más importante de su carrera fue en el año 1888, cuando fue invitado por William H. Welch para ocupar la cátedra de Medicina en la nueva facultad de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore. Allí, junto con Welch, jefe de Patología, Howard A. Kelly, jefe de obstetricia y ginecología, y William S. Halsted, jefe de Cirugía, transformaría la organización de la enseñanza de la medicina en Estados Unidos, que, en aquel tiempo, estaba muy atrasada en comparación con las mejores facultades europeas. Los países de habla alemana disfrutaban de una gran libertad universitaria; contrataban a los mejores investigadores y profesionales, y los alumnos aprendían medicina a la cabecera de los enfermos; cada caso era discutido en sesiones clínicas públicas con carácter eminentemente docente. Welch, Halsted y Osler eran producto de ese sistema y decidieron llevarlo a la práctica en Estados Unidos. Implantaron una selección muy rigurosa: a los candidatos se les exigían conocimientos sólidos de biología, química y física y capacidad de leer francés y alemán. Osler, quien también era el médico jefe del hospital, consiguió rápidamente un afamado renombre como diagnosticador y profesor.

En estos años de despegue escribió su famoso libro —*The Principles and Practice of Medicine*— que apareció en el año 1892. Alcanzó popularidad inmediata y se publicaron dieciséis ediciones hasta 1947. Fue el primer texto, y el mejor, de medicina interna de su época, y la mejor revisión de la medicina de su tiempo. Fue un libro moderno en el sentido de que

estaba basado sobre el conocimiento científico del momento, por lo que el énfasis de la obra se hace sobre el diagnóstico y el manejo del paciente y, menos, sobre el tratamiento. Su lectura resulta fascinante, incluso hoy día, por sus brillantes descripciones del curso natural de las diferentes patologías: neumonía lobar —«la más fatal de las enfermedades agudas», endocarditis bacteriana subaguda o tuberculosis. Las descripciones son más exhaustivas que los tratamientos. Osler practicaba cierto nihilismo terapéutico: «Afortunadamente para los pacientes, la mayor parte de las medicinas cumplen uno de los requisitos exigidos por Hipócrates, “no dañar”». Didáctico, bien escrito, fue leído por numerosos legos. Uno de ellos fue F. T. Gates, un ministro baptista asesor de John D. Rockefeller. Gates, tras conocer el texto, en el año 1897, quedó impresionado por la escasez de trastornos que podían ser curados, y se propuso convencer a su asesorado para que invirtiera en investigación médica. El resultado fue la fundación del Instituto Rockefeller.

Osler dedicó especial atención a las maneras de hacer comfortable la existencia al paciente mientras la enfermedad sigue su curso natural. Si Osler levantara la cabeza, se sorprendería de nuestra pérdida de habilidades clínicas y de nuestra dependencia de las sofisticadas técnicas analíticas y de imagen; pero sobre todo quedaría fascinado por los enormes avances en el conocimiento científico de las enfermedades y por la considerable capacidad de curarlas. Frente a ello, le apenaría una de las características más tristes de la medicina moderna: la creciente insatisfacción del público frente a la asistencia médica, a pesar de los avances médicos increíbles durante el último siglo. Tal vez porque la medicina osleriana cuidaba, y la medicina moderna cura. Por otro lado, la medicina actual define la calidad de la asistencia en términos de la capacidad técnica de diagnosticar y curar la enfermedad y no en términos del tradicional cuidado del enfermo en cuanto a su dolor, distrés y ansiedad. Los médicos, se suponía, curaban ocasionalmente, aliviaban a menudo y confortaban siempre. Quizá, a nuestra capacidad de curar y aliviar, deberíamos añadir el volver a aprender a confortar.

En el año 1905, Osler tomó posesión como *Regius Professor* de Medicina en la Universidad de Oxford, la posición médica de mayor prestigio en Inglaterra. Murió en el año 1919. Véase Michael Bliss, *William Osler. Una vida entregada a la medicina*. Traducción de Manuel Fuster Siebert para Ergon, Madrid, 2006; Shigeaki Hinohara, *Sir William Osler. «un estilo de vida» y otros discursos, con comentarios y anotaciones*. Traducción de Manuel Fuster Siebert para Unión Editorial-Fundación Lilly, Madrid, 2007; Jeremiah A. Barondess, «Is Osler dead?», *Perspectives in Biology and Medicine*, 2002, 45 (1):65-84.

42. El corazón es el primer órgano que se forma y que funciona en el embrión, y todos los acontecimientos subsiguientes en la vida del organismo dependen de la capacidad del corazón para adecuar su oferta a las demandas del organismo de oxígeno y nutrientes. Las anomalías en la formación del corazón, la forma más común de defectos congénitos humanos, afligen a cerca del uno por ciento de los nacidos vivos, y su frecuencia en los abortos espontáneos se estima diez veces superior. La entrada de células en el linaje cardiaco en respuesta a señales procedentes de los tejidos adyacentes se acopla a la expresión de un conjunto de factores de transcripción que inicia el programa de expresión génica cardiaca y conduce los procesos morfogénicos implicados en la formación de un corazón multicameral, cuyo desarrollo exhibe un patrón segmentario o modular. Al igual que el corazón en desarrollo es vulnerable a una serie de disfunciones, el corazón adulto es susceptible a anomalías que perturban su crecimiento y función contráctil. Diversas formas de estrés hemodinámico que incluyen infarto del miocardio, hipertensión y enfermedades valvulares pueden provocar que el corazón sufra crecimiento hipertrófico patológico y remodelación.

Tradicionalmente se pensó que, al representar un mecanismo de adaptación para normalizar el estrés de la pared ventricular en respuesta a la agresión funcional o a la pérdida de

miocitos, la hipertrofia podía, a la larga, conducir a fracaso diastólico primero y sistólico después, y a muerte súbita por arritmias. El fracaso cardíaco sistólico, un síndrome clínico complejo caracterizado por comprometer el gasto cardíaco y por congestión circulatoria retrógrada, es causa primaria de morbimortalidad, que afecta a millones de individuos. Las últimas décadas han supuesto un marcado avance en la identificación de los genes y de las vías de señales que subyacen a esas anomalías cardíacas, muchos de los cuales están influidos por alteraciones iónicas de los cardiomiocitos.

De los iones involucrados en el intrincado trabajo del corazón, quizá sea el calcio el más importante; es crucial para que las cámaras cardíacas se relajen y contraigan, un proceso denominado acoplamiento excitación-contracción. Conocer los movimientos del calcio a través de diferentes organelas miocíticas es esencial para comprender la fisiología cardíaca; más aún, los microdominios intracelulares son importantes para localizar los actores moleculares que orquestan la función del corazón. Otro objetivo es conocer cómo el corazón reconoce y responde a diferentes señales extracelulares, como neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento; ello ayudará a identificar nuevas dianas terapéuticas. En los últimos años el interés se ha enfocado sobre el tipo de receptor cardíaco más común, el receptor de siete dominios transmembranares o receptor acoplado a proteína G. Por su parte, alteraciones genéticas de varios canales iónicos producen arritmias cardíacas hereditarias que predisponen a los individuos afectados a muerte repentina. Las investigaciones de tales canalopatías han de aclarar las bases moleculares de la excitabilidad cardíaca. El concepto de canalopatía no se restringe a trastornos genéticos; modificaciones postraduccionales de los canales iónicos subyacen a las arritmias fatales asociadas con fracaso cardíaco. El reconocimiento de los defectos fundamentales en las canalopatías proporcionará las bases para nuevas estrategias de tratamiento, incluyendo farmacoterapia personalizada y terapia génica, tal como la construcción de marcapasos ingenierizados genéticamente. La transgénesis de factores angiogénicos es una posibilidad terapéutica en condiciones isquémicas, lo mismo que la renovación miocítica y el remodelamiento ventricular fruto de estrategias de terapia celular. Véase Jacalyn M. Duffin, «The cardiology of R. T. Laennec», *Medical History*, 1989, 33:42-71; Karen Birmingham (ed.), «Nature insight – The heart», *Nature*, 2002, 425:197-243. Artículos: D. M. Bers, «Cardiac excitation-contraction coupling», 198-205; H. A. Rockman *et al.*, «Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function», 206-122; E. Marbán, «Cardiac channelopathies», 213-218; S. Nattel, «New ideas about atrial fibrillation 50 years on», 219-226; J. A. Towbin *et al.*, «The failing heart», 227-233; J. M. Isner, «Myocardial gene therapy», 234-239; P. Anversa *et al.*, «Myocyte renewal and ventricular remodeling», 240-243; Eric N. Olson, «A decade of discoveries in cardiac biology», *Nature Medicine*, 2004, 10 (5):467-474; Mariell Jessup y Susan Brozena, «Heart failure», *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348 (20):2007-2018; Michael Basson (senior ed.), «Nature insight – Cardiovascular disease», *Nature*, 2008, 451:903-957. Artículos: M. Basson, «editorial», 903; D. J. Rader *et al.*, «Translating discoveries into new therapies for atherosclerosis», 904-913; N. Mackman, «Triggers, targets and treatment for thrombosis», 914-918; J. O. Mudd *et al.*, «Tackling heart failure in the twenty-first century», 919-928; B. C. Knollmann *et al.*, «A genetic framework for improving arrhythmia therapy», 929-936; V. F. M. Segers *et al.*, «Stem-cell therapy for cardiac disease», 937-942; B. G. Bruneau, «The developmental genetics of congenital heart disease», 943-948; R. E. Gerszten *et al.*, «The search for new cardiovascular biomarkers», 949-952; J. Sanz *et al.*, «Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease», 953-957.

43. Stephen Hales, en *An Account of Some Hydraulic and Hydrostatical experiments Made on the Blood and Blood-Vessels of Animals*, publicado en el año 1733, recogió una serie de experimentos pioneros con los que midió las presiones intraarterial e intratorácica en

animales, utilizando un nuevo manómetro de su invención. También hizo estimaciones de la velocidad de la sangre en diferentes segmentos vasculares. Años antes, en el capítulo «Análisis del aire» de una obra publicada entre 1727-1733, Hales presentó experimentos para determinar la cantidad de aire fijado o liberado por diferentes cuerpos y desarrolló un nuevo método para recoger y almacenar un gas, procedimiento que, años después, utilizaría Joseph Priestley (1733-1804), descubridor de cierto número de gases, entre ellos el oxígeno.

44. La primera demostración convincente vio la luz en el año 1964, de la mano de Michael Hamilton y Eileen Thompson: «The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension», *The Lancet*, i:235-239.

45. Por la misma época que Smithwick recomendó la simpatectomía, se observó por casualidad que un nuevo antisifilítico mercurial provocaba un impresionante incremento en el volumen de orina. El fármaco se administró a pacientes con insuficiencia cardiaca, alcanzándose diuresis de diez litros en las doce horas siguientes a la administración. El mercurio tenía alguna acción adicional al de su efecto antisifilítico. Los llamados diuréticos mercuriales resultaron tóxicos y se eliminaron del armamento hipotensor.

46. En el año de 1932, el científico alemán Gerhard Domagk se encontraba trabajando con colorantes para teñir al estafilococo aureo. Durante este trabajo observó que un colorante rojo —prontosil rojo— protegía a los ratones y conejos contra dosis letales de estafilococos y estreptococos hemolíticos. El prontosil era un derivado de la sulfanilamida, que había sido sintetizada por el químico vienés Gelmo en 1908. Domagk no estaba seguro de que los resultados pudieran ser aplicables a los seres humanos, sin embargo, su propia hija enfermó gravemente de una infección estafilocócica y Domagk decidió administrarle una dosis de prontosil. La niña se recuperó completamente. En el año 1935 se realizaron experimentos clínicos controlados y se descubrió que el prontosil era metabolizado a sulfanilamida, un compuesto con una excelente actividad antibacteriana en humanos. Ello fue la base para desarrollar nuevos fármacos, que se englobaron en el grupo de las «sulfas».

47. En el año 1948 Raymond P. Ahlquist (1914-1983) publicó su clasificación de los receptores adrenérgicos en subtipos alfa y beta. En 1978, con motivo de la elección se su artículo como un «clásico» de la literatura científica, escribió ⁴⁸: «El trabajo en el que se basó mi publicación se realizó en plena “edad de oro” de la investigación biomédica: no había técnicos de laboratorio ni análisis estadístico, los reactivos era de dudosa pureza, los quimógrafos funcionaban a base de papel humeado, los animales eran baratos pero sin control alguno y la carga docente era abrumadora. El único instrumento “moderno” disponible era un manómetro óptico, artesanal, diseñado por William F. Hamilton. El montante global del proyecto ascendió a unos tres mil quinientos dólares; ello incluía mi salario. El concepto de dos receptores para la neurotransmisión adrenérgica fue resultado del mero azar. El trabajo experimental que llevaba a cabo estaba orientado a hallar un fármaco que pudiera relajar al útero humano; el objetivo clínico era encontrar un tratamiento para la dismenorrea. Había expuesto el concepto de receptores alfa y beta en un breve ensayo. El manuscrito original había sido rechazado por el *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, fue un perdedor en la competición para el *Abel Award* y, finalmente, aceptado para su publicación en el *American Journal of Physiology*. Esto último debido a mi personal amistad con el gran fisiólogo W. F. Hamilton. El trabajo fue ignorado durante cinco años. Las razones son obvias: el concepto no se ajustaba a las ideas vigentes desde el año 1890 sobre las acciones de la epinefrina. La utilidad del concepto fue inicialmente reconocido por los profesores de farmacología. Los fármacos adrenérgicos podían clasificarse de acuerdo con el receptor sobre el que actuaban. Las acciones, indicaciones y efectos colaterales podían predecirse. Los fisiólogos comenzaron a manejarlo para estudiar el control de los sistemas en el organismo. El receptor beta fue el comienzo para el descubrimiento del AMP cíclico —monofosfato de

adenosina cíclico— y de la adenilato cilasa por E. W. Sutherland y sus colaboradores. En el momento en que el trabajo fue publicado se conocían tres clases de moléculas que actuaban sobre esos receptores: agonistas alfa, agonistas beta y bloqueantes alfa. Una cuarta clase, los compuestos bloqueantes beta, se desconocían, pero sus acciones eran perfectamente predecibles. Aunque busqué moléculas de este tipo, solo dieron con ellas diez años después. El propranolol fue introducido por James Black como tratamiento del *angor pectoris*, en 1963. Inmediatamente después, se identificaron otras indicaciones para este fármaco: hipertensión arterial esencial, tirotoxicosis, arritmias, migraña o tremor. En mi opinión —concluye Alquist—, la contribución más importante de mi concepto fue repopularizar la idea de «receptor». Los receptores habían sido descubiertos en la primera parte del siglo XX, pero por alguna razón habían caído en el olvido. Ahora se conocen receptores para hormonas, péptidos y fármacos».

48. «“RP Ahlquist. A study of the adrenotropic receptors”, *American Journal of Physiology*, 1948, 153:586-6000», un *SCI-Citation Classic* (n.º 45, 6 de noviembre de 1978). Un «clásico» es un artículo citado en numerosas ocasiones. El artículo de Alquist fue citado mil trescientas ochenta y tres veces en el periodo 1961-1977. Los ganadores del *Albert Lasker Award for Clinical Medical Research* 1976 fueron Raymond P. Ahlquist «por su concepto de receptores adrenérgicos alfa y beta, que abrió la puerta al desarrollo del propranolol», y James W. Black «por el desarrollo del propranolol en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares». A pesar de la trascendencia de la farmacología, los PN FoM han sido parcos con ella (con excepción de los antibióticos). Tras el antecedente de Kendall, en 1950, solo se ha visto recompensada en 1988: James W. Black (1924), Gertrude Elion (1918-1993) y George H. Hitchings (1905-1998) «por sus descubrimientos de importantes principios para el tratamiento farmacológico». Elion y Hitchings desarrollaron fármacos, inmunodepresores, antivirales y oncotéropicos. Por su parte, Black diseñó moléculas eficaces en cardiología y gastroenterología. En este segundo campo, reconoció que el receptor gástrico de histamina —H1— no es antagonizado por los antihistamínicos tradicionales; ello le llevó a proponer un nuevo antihistamínico —bloqueante de receptores de histamina del subtipo H2— que reduce la producción gástrica de ácido. Estrategias similares condujeron al desarrollo de moléculas que antagonizan o estimulan un centenar de otros receptores y diversas moléculas diana.

49. Willem Einthoven (1860-1927) recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1924 «por su descubrimiento del mecanismo del electrocardiograma».

50. Frederick Wenckebach (1864-1940), jefe de la primera clínica médica universitaria en Viena, adoptó la nueva máquina de Einthoven y comenzó a estudiar electrocardiogramas en el año 1898. Se interesó en los cambios de ritmo cardiaco. Descubrió la fibrilación y el *flutter* auriculares y describió las taquicardias auricular y ventricular. Su nombre se asocia, particularmente, con el bloqueo cardiaco —interrupción de la transmisión eléctrica entre aurícula y ventrículos— intermitente en el que se pierde un latido ventricular de cada cuatro auriculares, más o menos. Descubrió casualmente el primer antiarrítmico —quinidina— al atender a un paciente que presentaba arritmia cardiaca cuando dejaba de tomar quinina por su malaria.

51. La telemedicina proporciona una respuesta polivalente a todos los problemas y exigencias señaladas; ello, mediante la aplicación de una combinación de tecnologías innovadoras de información, en especial telecomunicación audio/vídeo bidireccionales e interactivas, telemetría y computadoras, para garantizar diferentes servicios médicos a pacientes remotos y para facilitar el intercambio de información entre los médicos, en especial entre los de atención primaria y, fundamentalmente, los del área rural, y los diferentes especialistas de los centros asistenciales terciarios (hospitales). Por su parte, un sistema de telemedicina es

un centro médico, típicamente regional, que ofrece servicios sanitarios integrados a una población definida, mediante la utilización de las telecomunicaciones y las computadoras.

Sobre la base de la amplitud de la descripción aportada, podría aceptarse que la telemedicina comenzó con el intercambio de información entre los médicos o la primera vez que un médico dio un consejo a un paciente a través de un teléfono. Sin embargo, tal como se entiende en el momento actual, inició su andadura a finales de la década de 1960, cuando se inauguró una consulta psiquiátrica a través de un circuito cerrado de televisión entre el Instituto de Psiquiatría de Nebraska y un sanatorio psiquiátrico en una región alejada de ese estado norteamericano. Sin embargo, esa primera generación telemédica quedó abortada, porque las autopistas de la información necesarias estaban aún por llegar, por la inexperiencia informática y computacional de los médicos que participaron en esos primeros ensayos y porque las agencias financiadoras, ante la escasez de resultados, pronto se desanimaron. La primera generación de proyectos de telemedicina demostró la necesidad de prestar más atención y de reevaluar con más rigor las complejas dimensiones tecnológicas, sociales, culturales y organizativas que acompañan a la introducción de la telemedicina. A pesar de una historia que tiene ya cuarenta años, el progreso y la difusión de la telemedicina se caracterizan por su lentitud y limitación. Los proyectos de telemedicina —telerradiología, teleoncología y telepsiquiatría— que se iniciaron a finales de la década de 1980 representan la segunda generación telemédica. Son proyectos que luchan por romper las resistencias, reales o percibidas, a su desarrollo. Las grandes oportunidades de la telemedicina para mejorar el diagnóstico, la terapéutica y la educación médica son, a la vez, grandes retos; los principales se refieren al problema de la «última milla», esto es, la capacidad de comunicación en las mismas consultas médicas y, en último lugar, en la casa de los pacientes. Están realizándose experiencias piloto mediante la instalación de pequeñas estaciones automáticas de alarma en los hogares de pacientes con enfermedades crónicas que los conectan, a través de un circuito de televisión, con una clínica. Diferentes instrumentos simples de telediagnóstico —estetoscopio, otoscopio, espirómetro, electrocardiógrafo, etc.— pueden ser manejados por el paciente bajo la supervisión remota de una enfermera o de un médico. Ello proporciona, en tiempo real, el diagnóstico y el tratamiento precoz en situaciones límite en las que el traslado al hospital no es posible de manera inmediata.

52. El premio Nobel de Fisiología o Medicina 1956 fue otorgado, conjuntamente, a André F. Cournand (1895-1988), Werner Forssmann (1904-1979) y Dickinson Richards (1895-1973) por «sus descubrimientos relacionados con el cateterismo cardíaco y con su aplicación al estudio de los cambios patológicos en el sistema circulatorio». El cateterismo cardíaco es un procedimiento especializado en el que un tubo largo y flexible (catéter) se introduce en una vena o en una arteria periféricas y se guía hacia el interior del corazón, hacia las cavidades derechas o izquierdas. Proporciona información detallada sobre las estructuras internas del corazón (angiografía) y su función (presiones intracavitarias, análisis de gases, cuantificación de flujos). Se puede realizar por las siguientes razones: para obtener muestras de tejido cardíaco para biopsia (por ejemplo, con el fin de estudiar el estado de un corazón trasplantado); para abrir el tabique auricular en cardiopatías congénitas que provocan que un niño desarrolle cianosis (color azul de la piel, los labios y los lechos ungüeales debido a un insuficiente aporte de oxígeno en la sangre); para colocar dispositivos de malla que cierren pequeños orificios dentro del corazón (como en casos de comunicación interauricular o interventricular) o para bloquear intencionalmente el flujo sanguíneo en un vaso (como el ductus arterioso permeable o los vasos colaterales pulmonares); para colocar dispositivos de alambre, llamados *stents*, en arterias estenosadas y mantenerlas abiertas.

53. Aunque menos conocido, Hooke⁵ publicó en las *Philosophical Transactions* de la Royal Society —vol. 2, pág. 539—, el primer estudio sistemático de la fisiología de la venti-

lación artificial. Mantuvo vivos perros con el tórax abierto, a los que insuflaba aire en los pulmones, con un fuelle, a través de la tráquea. La ventilación artificial había sido utilizada por Vesalio para mantener vivos animales en la circunstancia descrita, cuando se colapsaban los pulmones. Véase Mickey S. Eisenberg y Terry J. Menjert., «Cardiac resuscitation», *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344 (17):1304-1313.

54. Su libro —*Methodi vitandorum errorum omnium qui in arte medica contingunt*, Venecia 1603— representa la primera aplicación de medidas cuantitativas en el diagnóstico médico, para lo que desarrolló instrumentos. En otro —*Ars de statica medica aphorismorum sectionibus septem comprehensa*, Venecia 1614— cuantificó las diferentes pérdidas del organismo; encontró que una parte importante de ellas ocurre de manera invisible —*perspiratio insensibilis*— por evaporación del agua a través de la respiración y de la piel, y también señaló cómo la fiebre incrementa esas pérdidas. En un tercer libro —*Commentaria in primionem primi libri canonis avicennae*, Venecia 1625— da detalles del diseño de la construcción de instrumentos para medir simultáneamente los flujos de aire y agua, así como de humedad y temperatura. La mayoría de los instrumentos de Santorio fueron desarrollados durante el siglo XVII por los miembros de una de las primeras academias científicas: la Academia del Cimento, fundada en Florencia en el año 1657, diez años antes que la Royal Society londinense.

55. La innovación tecnológica que mayor impacto ha tenido en la historia de la medicina han sido los rayos X. Cuando los detectó, hace ahora poco más de cien años, Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) se refirió a ellos como *una nueva clase de rayos*. Pocos descubrimientos han abierto tantos caminos. «En reconocimiento a los extraordinarios servicios que ha rendido con el descubrimiento de los rayos X» le fue concedido el premio Nobel de Física 1901. De todas las propiedades de los rayos X, su capacidad de hacer visible lo invisible fue, sin duda, la más fascinante; por ello, durante años, la temática principal de las investigaciones se refirió a las imágenes anatómicas. Conforme creció el conocimiento de tal radiación se expandió el campo de sus aplicaciones, que incluyó el estudio de la composición y de la estructura de la materia y la estructura y el desarrollo del universo. En el año 1914 Max von Laue (1879-1960) recibía el premio Nobel de Física «por su descubrimiento de la difracción de los rayos X por los cristales», hecho que abrió las puertas al desarrollo del análisis de las estructuras cristalinas mediante la espectrometría de rayos X; estudios por los que William Henry Bragg (1862-1942) y su hijo William Lawrence Bragg (1890-1971) recibieron el premio Nobel de Física al año siguiente. El estudio de los rayos X también proporcionó las bases para el modelo atómico desarrollado por Ernest Rutherford (1871-1937; premio Nobel de Química 1908) y por Niels Bohr (1885-1962; premio Nobel de Física 1922). Años después, Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994) recibió el premio Nobel de Química 1964 «por sus determinaciones de las estructuras de importantes sustancias bioquímicas mediante técnicas de rayos X». Por su parte, el estudio de los rayos X emitidos por lejanos objetos estelares se ha establecido como una especialidad de la astronomía. Además, los rayos X representan una herramienta útil en metalurgia, geología, arqueología y arte, y tuvieron un lugar destacado en la *Strategic Defense Initiative* («guerra de las galaxias»). Por último, la radiobiología —estudio del efecto de las radiaciones electromagnéticas, en especial las ionizantes, sobre los organismos vivos y sus tejidos—, que tuvo su origen en las investigaciones con rayos X, facilitó las bases científicas de la radioterapia (tratamiento de la enfermedad, en especial del cáncer, mediante radiación ionizante) y de la radioprotección. En el año 1979 Allan M. Cormack (1924-1998) y Godfrey N. Hounsfield (1919-2004) recibían el premio Nobel de Fisiología o Medicina «por el desarrollo de la tomografía asistida por computadora». Y sobre el trabajo pionero de Felix Bloch (1905-1983) y de Edwards M. Purcell (1912-1997), quienes recibieron el galardón en su modalidad de Física

(1952) «por sus estudios sobre resonancia magnética nuclear», Paul C. Lauterbur (1929) y Peter Mansfield (1933) fueron distinguidos con el premio Nobel de Fisiología o Medicina 2003 «por sus trabajos sobre imagen por resonancia magnética nuclear». Por su parte, la primera utilización de isótopos radiactivos en medicina tuvo lugar en los primeros años de la década 1930, como tratamiento oncológico y para efectuar ciertos estudios de metabolismo. George de Hevesy (1885-1966) obtuvo el premio Nobel de Química 1943 «por su trabajo con la utilización de isótopos como trazadores en el estudio de procesos químicos» en plantas. La obtención de imágenes médicas mediante esta modalidad —medicina nuclear— tuvo un gran impulso a partir de 1958, cuando Hal O. Anger (1920-2005) desarrolló un dispositivo denominado gammacámara.

56. Pierre Curie (1859-1906) y María Sklodowska Curie (1867-1934) recibieron el premio Nobel de Física 1903 «en reconocimiento de los extraordinarios servicios prestados por sus investigaciones conjuntas sobre el fenómeno de la radiación descubierto por el prof. Antoine H. Becquerel (1852-1908)», quien lo compartió con ellos «en reconocimiento por sus extraordinarios servicios rendidos por su descubrimiento de la radiactividad natural». María S. Curie recibió un segundo premio Nobel, esta vez en Química, en el año 1911, «en reconocimiento de sus servicios para el avance de la química, por el descubrimiento de los elementos radio y polonio, por el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este particular elemento». Y en el año 1935, la hija de aquellos, Irene Joliot-Curie (1897-1956) y su marido, Frédéric Joliot (1900-1958), fueron galardonados con el premio Nobel de Química «en reconocimiento de la síntesis de nuevos elementos radiactivos». Cinco premios Nobel en una familia —María (2), Pierre, Irene y Frédéric— es algo nunca igualado.

57. En la actualidad, los científicos exploran el universo subcelular de la vida humana. En esta era de logros biomédicos sin precedentes se han conseguido técnicas de imagen tan impresionantes que permiten ver trabajar a las células, cómo se expresa un gen o cómo funciona una determinada red neuronal sináptica. Véase Hank Whittemore, *Your Future Self. A Journey to the Frontiers of Molecular Medicine*. Thames and Hudson, Nueva York, 1998.

58. El cáncer de pulmón era una rara enfermedad a principios del siglo XX. La frecuencia de muerte por cáncer de pulmón en el periodo 1901-1920 fue, en Inglaterra, 1,1/1.000.000 hombres y 0,7/100.000 mujeres. En el trienio 1936-1939 la incidencia incremento a 10,6 en hombre y 2,5 en mujeres; un incremento de diez veces en los hombres y de 3,5 veces en mujeres. Estaba claro que tal incremento no se relacionaba con el incremento poblacional, mucho menor. En el periodo 1940-1940 la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón se sextuplicó. Incrementos similares se registraron en Estados Unidos y en Canadá. Diferentes discusiones apuntaron a dos posibles causas: la polución atmosférica y el consumo —fumar— de tabaco. Tras la Segunda Guerra Mundial, los médicos continuaron atendiendo a un número cada vez mayor de pacientes con cáncer pulmonar. En el año 1950 los investigadores americanos Ernest L. Wynder y Evarts A. Graham —Graham había realizado la primera neumectomía— señalaron que el riesgo de cáncer de pulmón incrementaba con la cuantía y duración del hábito de fumar y que era raro en no fumadores; el estudio incluyó 684 pacientes. Graham, fumador, moriría de cáncer de pulmón en el año 1957. Aquel mismo año, los epidemiólogos ingleses Richard Doll y A. Bradford Hill publicaron un estudio que, hoy, se considera un clásico en investigación epidemiológica; demostraban que el humo del cigarrillo se asocia, con claridad, al cáncer de pulmón. Al igual que los investigadores norteamericanos, Doll y Hill señalaron que la cantidad de cigarrillos fumados y la duración de dicho hábito son factores significativos en la incidencia del cáncer pulmonar. Pocos años después, otras enfermedades respiratorias se asociaron al hábito de fumar. En particular, el enfisema pulmonar adquirió proporciones casi epidémicas entre la generación de la Segunda Guerra Mundial.

59. *Journal of American Medical Association (JAMA)*, 4 de noviembre de 1992, 268 (17): 2420-2425.

60. El pian es una infección causada por una bacteria en forma de espiral (espiroqueta) llamada *Treponema pertenue*, estrechamente relacionada con el microorganismo que causa la sífilis, pero que no se transmite por contacto sexual. Se trata de una enfermedad que involucra a los niños de las áreas rurales templadas y tropicales, principalmente en las islas del Caribe, América Latina, África occidental, India y el sudeste de Asia. El pian se trasmite por contacto directo con lesiones cutáneas de personas infectadas. Aproximadamente entre dos a cuatro semanas después del contagio, el niño presenta una «buba madre» en el lugar donde la espiroqueta penetró la piel. La úlcera aparece como una masa tipo «frambuesa» o un grupo de pápulas en el lugar de la infección y, por lo general, sin dolor. La lesión primaria puede durar meses, y las lesiones satelitales adicionales pueden aparecer poco antes o después de que la buba madre sane. Los niños pueden también desarrollar procesos osteoartrotróficos, en particular en los dedos. La etapa final involucra lesiones destructivas de la piel y los huesos, lo que puede llevar a desfiguración e incapacidad severas, que se presentan hasta en un veinte por ciento de personas no tratadas. Véase Bill & Melinda Gates Foundation, «Determining the Global Health Impact of Improved Diagnostic Technologies for the Developing World», *Nature*, 2006, S1:1-79; David O'Connell (ed.), «Nature outlook: Neglected diseases», *Nature*, 2007, 449:157-182.

61. D. Yach, S. R., Leedor, J. Bell, y B. Kistnasamy, «Global chronic diseases», *Science*, 2005, 307:317.

62. Los años de vida ajustados por discapacidad —*disability adjusted life years*, DALYs— para una enfermedad son la suma de años de vida perdidos —*years of life lost*, YLL— a causa de mortalidad prematura por esa enfermedad, en una población, más los años perdidos por incapacidad —*years lost due to disability*, YLD— debidos a la enfermedad. DALY es una medida de salud que amplía el concepto de años potenciales de vida perdidos —*potential years of life lost*, PYLL— debidos a muerte prematura, para incluir los años equivalentes de vida sana perdidos a favor de otros dominados por la enfermedad. Un DALY representa la pérdida de un año de vida en plena salud.

63. Las estimaciones de los costes de estas patologías proporcionan cifras escandalosas. En el año 1999, las cardiopatías supusieron al Reino Unido: costes directos en atención médica, 1.700 millones de libras; costes indirectos en atención sociosanitaria, 2.400 millones de libras, y pérdida de productividad, 2.900 millones de libras. Y el Banco Mundial estimó que las patologías relacionadas con el consumo de tabaco agotaron entre el seis y el quince por ciento de todos los gastos anuales en salud, y entre el 0,1 y el 1,1 por 100 del PIB de los países industrializados. Un estudio noruego señaló que Estados Unidos podría ahorrar 188 millones de dólares del coste de la atención de accidentes cardiovasculares en los próximos veinticinco años, disminuyendo la presión arterial de la población en 2 mm/Hg; y ello, reduciendo simplemente la ingesta de sal. Las enfermedades crónicas repercutieron desfavorablemente en el PIB correspondiente al año 2005, en la mayoría de los países; ello supuso una reducción de, aproximadamente, entre el 0,51 por 100 y del uno por ciento en la Federación Rusa. Las estimaciones para el año 2015 son del cinco por ciento en Rusia y el uno por ciento en el resto de los países. Una disminución del dos por ciento en la mortalidad por enfermedades crónicas en los diez próximos años supondría unas ganancias acumuladas, en el año 2015 de treinta y seis mil millones de dólares para China, veinte mil millones para la Federación Rusa y quince mil millones para la India.

3. 1.400 GRAMOS

1. I. Berlin, *The Sense of Reality: Studies in Ideas and Their History*. Farrar, Strauss and Giroux, Nueva York, 1977, 21.

2. Vernon B. Mountcastle, «Brain science at the century's ebb», *Dædalus-Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences*, 1998, 127 (2 – The Brain):1-36.

3. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) fue un joven rebelde a quien su padre, un cirujano rural, quiso encauzar poniéndole a trabajar de zapatero y barbero. Sin embargo, su pasión por el dibujo, su sensibilidad para la estética visual y su talento para plasmar imágenes en dibujos marcaron su futura actividad científica. Grafomaniaco, gimnasta, inquieto, energético, tímido y solitario, se graduó en Medicina por la Universidad de Zaragoza en el año 1873. Poco después se enroló en el Ejército y marchó a Cuba como oficial médico. Volvió a casa enfermo de malaria y tuberculosis. Recuperado, inició su carrera académica en el año 1875 como profesor auxiliar de anatomía, en Zaragoza. Dos años después, tras un breve paso por Madrid para cursar las asignaturas de doctorado, y sugestionado por algunas preparaciones micrográficas mostradas por el doctor Maestre de San Juan y sus ayudantes, decidió montar un laboratorio micrográfico. Sus primeros estudios se centraron en el proceso inflamatorio y en la estructura de las fibras musculares. En 1883 ganó la cátedra de Anatomía de Valencia y, cuatro años después, se trasladó a Barcelona para ocupar la de Histología normal y patológica. En el año 1892 realizó una nueva mudanza, esta vez a Madrid —cátedra de Anatomía Patológica—, donde permaneció hasta su muerte. El «punto caliente» de su carrera científica sucedió en 1887, cuando Cajal tenía treinta y cinco años de edad. Luis Simarro Lacabra (1851-1921), un psiquiatra interesado en la investigación histológica, mostró a Cajal, que había viajado a Madrid desde Valencia para conocer los nuevos avances tecnológicos, material impregnado con el método de tinción de Golgi. Simarro acababa de regresar de París, donde había adquirido muestras teñidas por una nueva técnica de impregnación argéntica, desarrollada por Camillo Golgi (1843-1926) catorce años antes, pero que había tenido muy poca difusión. Hasta ese momento, Cajal apenas lleva un año interesado en el estudio del sistema nervioso, ocupado principalmente en la recopilación de material para un libro de técnicas histológicas. A partir de entonces, desarrolló una febril actividad; estudió la retina, el cerebelo y la médula espinal, siempre aplicando el método de Golgi, en el que realizó algunas modificaciones. En octubre de 1889 Cajal, que nunca había viajado fuera de España salvo para su servicio militar en Cuba, marchó a Berlín, al Congreso de la Sociedad Anatómica alemana, para mostrar sus preparaciones a las figuras más destacadas del momento y con la determinación de convencerlas de la importancia de sus hallazgos. Obtuvo el reconocimiento de cualificados profesores, en especial del eminente histólogo suizo Rudolf Albert von Kölliker (1817-1905), quien se convirtió en el paladín de Cajal y de la doctrina neuronal, que sería oficialmente proclamada por Wilhelm Waldeyer (1836-1921) en el año 1891. Cajal se opuso, con la fuerza de la interpretación de sus preparaciones histológicas, a la idea imperante de que el sistema nervioso estaba formado por una red de elementos continuos y que había sido propuesta por Joseph von Gelach (1820-1896) y apoyada sin reservas por el propio Golgi, quien creía haber encontrado en sus propias preparaciones la demostración de que el sistema nervioso era una «trama neural difusa». Por el contrario, desde sus primeras observaciones y sus estudios posteriores, la imaginación de Cajal había ideado que el sistema nervioso estaba formado por miles de millones de células nerviosas individuales, separadas entre sí. El trabajo de Cajal condujo a la conclusión de que las unidades básicas del sistema nervioso están representadas por elementos celulares individuales, a los que Waldeyer denominó «neuronas», en el año 1891. Esta conclusión es el principio básico moderno de la organización del sistema nervioso. Propuesto para el premio Nobel en

Fisiología o Medicina desde el año de su creación, solo o en compañía, Ramón y Cajal fue galardonado junto con Camillo Golgi en el año 1906 «en reconocimiento de su trabajo sobre la estructura del sistema nervioso».

4. Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936) fue un «alma fisiológica». En el año 1883 presentó su tesis doctoral sobre el tema «Los nervios centrífugos del corazón», en la que desarrolló su idea del «nervismo», demostrando que existe un patrón básico en la regulación refleja de la actividad de los órganos circulatorios. Durante los años 1891-1900, Pavlov realizó el grueso de su investigación sobre la fisiología de la digestión, por lo que recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1904. Estos estudios le condujeron, de manera lógica, a crear una doctrina sobre los reflejos condicionados que hizo posible estudiar objetivamente toda la actividad psíquica. En el año 1903, en el XIV Congreso Internacional de Medicina, celebrado en Madrid, Pavlov leyó una ponencia titulada «La psicología experimental y la psicopatología de los animales», en la que fijó la definición de reflejo condicionado, que consideró como un fenómeno elemental tanto psicológico como fisiológico. Pavlov dedujo tres principios de la teoría de los reflejos: el principio de determinismo, el principio de análisis y síntesis y el principio de estructura. El desarrollo de estos principios por Pavlov y su escuela ayudó a construir una teoría científica de la medicina y al establecimiento de leyes que gobiernan la función del organismo como un todo. Los experimentos que llevó a cabo mostraron que los reflejos condicionados se originan en la corteza cerebral, que actúa como el «distribuidor y organizador primario de toda la actividad del organismo», siendo responsable del delicado equilibrio entre el organismo y su medio ambiente. Su trabajo sentó las leyes básicas que rigen el funcionamiento de la corteza cerebral hemisférica, que resultaron en una teoría pavloviana de la actividad superior cerebral.

5. Las células del cerebro que procesan información —neuronas— están envueltas en una fina membrana (5 nm) de fosfolípidos. El cerebro lleva a cabo la mayor parte de su tarea a lo largo y ancho de esa superficie, principalmente en aquella que recubre estructuras tubulares denominadas neuritas. Hay dos tipos de neuritas: axones o cilindroejes y dendritas. Los axones se han especializado para funcionar como cables que conducen información de un lugar a otro en el sistema nervioso. Las dendritas reconocen señales químicas liberadas en las terminaciones —botones terminales— de los axones, en sitios específicos de contacto con las ellas denominadas sinapsis. Esa especialización funcional de axones y de dendritas se debe a los diferentes tipos de proteínas embebidas en sus membranas.

Las proteínas de la membrana de los axones los capacitan para conducir impulsos nerviosos o potenciales de acción. Cuando una neurona está en reposo o no genera impulso nervioso, el interior de la membrana tiene una carga eléctrica discretamente negativa en comparación con el exterior de la membrana. El potencial de acción es una breve reversión de esta situación, de tal manera que, durante un milisegundo, el interior membranar se torna positivo con respecto al exterior. Esta inversión de la polaridad eléctrica de la membrana depende de proteínas insertadas en la membrana denominadas «canales de sodio gobernados por voltaje». Como sugiere el nombre, son canales formados por un determinado número de proteínas que conforman la pared que rodea el correspondiente canal o poro en la membrana axonal y a través del que, únicamente, pueden pasar iones sodio. Los canales son esclusas, que se abren y cierran en respuesta a un cambio en la diferencia de carga eléctrica (voltaje) a través de la membrana. El sodio es un catión (un ión cargado positivamente) monovalente, muy abundante en el entorno extraneuronal. Cuando el canal abre su puerta, el sodio entra en el axón, y el interior de la membrana, en la pequeña área de influencia del canal, asume, inmediatamente después, una carga positiva. Este cambio en el voltaje de la membrana se denomina despolarización. El potencial de acción resultante es fugaz, porque

los canales se mantienen abiertos un instante. El potencial de acción es un breve sorbo intracelular de iones sodio desde un mar extracelular salado.

La onda de sodio, que es el potencial de acción, se propaga a lo largo del axón. La propagación ocurre porque, aunque los canales se cierran en una determinada localización en la membrana, la fugaz carga positiva estimula a los canales situados inmediatamente aguas abajo, que se abren. El impulso progresa sin decremento alguno, desde su origen en el cuerpo neuronal a todo lo largo del axón, que puede extenderse más de un metro. Dado que todos los potenciales de acción tienen la misma duración e igual tamaño —el mismo cambio de voltaje—, cada señal utiliza un código de frecuencia para transferir información, tal como ocurre con la radio. La frecuencia de fuego más alta puede aproximarse a mil pulsos por segundo. Los potenciales de acción viajan a diferentes velocidades, dependiendo de las características del axón, y pueden alcanzar los cien metros por segundo.

A menudo, a lo largo del curso del axón, y siempre en su terminación, hay sinapsis, los sitios especializados de contacto o de relación interneuronal. Aquí, la despolarización de la membrana estimula la liberación de neurotransmisores químicos. Los neurotransmisores se almacenan en sacos membranares especializados denominados vesículas sinápticas. En respuesta al potencial de acción, la membrana vesicular se fusiona con la membrana del botón terminal axonal y libera el contenido vesicular en el espacio extracelular sináptico. La liberación del neurotransmisor requiere la entrada de iones calcio en el axón. La entrada de calcio está controlada por canales de calcio dependientes de voltaje en la membrana axonal, que funcionan de manera similar a la de sus «primos», los canales de sodio regulados por voltaje. A diferencia del sodio, el calcio es más que un transportista de cargas eléctricas. Los iones calcio pueden estimular una gran variedad de reacciones bioquímicas al interactuar directamente con varias proteínas. Las proteínas que acoplan calcio se encuentran en las membranas de las vesículas sinápticas, y sirven de detonantes de la fusión vesículo-membrana y de la liberación de neurotransmisores. Hay numerosos neurotransmisores químicos, desde pequeños aminoácidos y aminos hasta grandes péptidos. Todos actúan a nivel de las membranas postsinápticas, usualmente dendríticas, interactuando con receptores postsinápticos específicos para cada uno de los neurotransmisores. Sin embargo, existe una interrelación funcional entre los neurotransmisores y la neurona presináptica.

Hay decenas de receptores diferentes, pero pueden dividirse en dos grandes categorías. Una, del tipo de los canales iónicos gobernados por voltaje, engloba a los receptores que se abren exclusivamente cuando se unen a un transmisor. Dependiendo de la carga del ión que atraviesa el canal y de la dirección del movimiento neto de la carga, el neurotransmisor excitará (despolarizará) la membrana postsináptica o la inhibirá (mantendrá la negatividad del voltaje). El segundo tipo de receptor se denomina metabotrópico o receptor acoplado a proteína G; estos receptores inician cascadas de reacciones bioquímicas intracelulares que tienen diversos efectos sobre la neurona postsináptica, incluyendo la expresión de genes y la síntesis de proteínas. La mayoría de las neuronas tienen miles de sinapsis que pueden excitarse, inhibirse o transformarse permanentemente. Todas esas entradas son integradas por las dendritas, y los cambios programados de voltaje de la membrana dendrítica son traducidos a potenciales de acción por la membrana del axón de la neurona receptora. Una neurona típica con todas sus neuritas tiene un área superficial membranar cercana a los doscientos cincuenta mil milímetros cuadrados. La superficie de los veintiocho mil millones de neuronas que forman la corteza cerebral humana puede cubrir un área de siete mil metros cuadrados, el terreno aproximado de un campo de fútbol. Esta superficie membranar, con su miríada de moléculas proteicas especializadas, constituye la fábrica de nuestra mente.

Durante décadas los neurocientíficos prestaron poca atención a la sustancia blanca cerebral. Consideraron la mielina como mero aislante, y los cables a los que envolvía simples pa-

sillos de paso. Las teorías sobre aprendizaje, memoria y trastornos psiquiátricos se centran sobre las moléculas intraneuronales y las sinapsis. Desde hace pocos años, la sustancia blanca es actor principal en el proceso de transferencia de información entre las regiones cerebrales. La sustancia blanca varía entre las personas que tienen diferentes experiencias mentales o diversas disfunciones cerebrales. La mielina es biosintetizada por dos tipos de células gliales: oligodendrocitos en el sistema nervioso central y células de Schwann en la periferia. Animales de laboratorio que han crecido en ambientes «enriquecidos» (con acceso a juguetes e interacción social) muestran mayor mielinización en el cuerpo calloso; y en adolescentes humanos una mayor estructuración del cuerpo calloso se correlaciona directamente con un mayor coeficiente intelectual (IQ). La experiencia influye en la formación de mielina y la mielina resultante mejora el aprendizaje y facilita la ejecución de las habilidades aprendidas. Véase R. D. Fields, «White matter matters», *Scientific American*, 2008, 298 (3):42-49.

El conjunto de proteínas integrantes de la sinapsis —en total, más de mil proteínas— se denomina «proteoma sináptico». Estudios ultraestructurales clásicos de la sinapsis evidencian que las terminales presinápticas y postsinápticas muestran la presencia de vesículas presinápticas y de una zona densa postsináptica, respectivamente. En el conjunto del proteoma sináptico, la densidad postsináptica terminal tiene especial interés por su complejidad y su participación en el comportamiento y en diferentes estados patológicos. Un subcomponente funcional principal de la maquinaria sináptica es un complejo multiproteico de receptores de glutamato y de proteínas de adhesión con moléculas adaptadoras y otras de señalización intracelular —un total de ciento ochenta y cinco proteínas—, denominado «complejo del receptor de N-metil-D-aspartato/complejo de señalización asociado a MAGUK» (NRG/MASC). Véase S. G. N. Grant, M. C. Marshall, K-L. Page, M. A. Cumiskey y J. D. Armstrong, «Synapse proteomics of multiprotein complexes: en route from genes to nervous system diseases», *Human Molecular Genetics*, 2005, 14.

En este contexto, el término «psicogenómica» se utiliza para describir el proceso de aplicar las potentes herramientas de la genómica y proteómica para acceder a un mejor conocimiento de los sustratos biológicos del comportamiento normal, de las psicosis, de las enfermedades neurodegenerativas y de la adicción a estupefacientes. Hasta la fecha, pocos genes específicos o un simple marcador relacionados con las habilidades cognitivas humanas han sido identificados, aunque hay una lista de más de ciento cincuenta candidatos. Por otro lado, se ha señalado que un gen que mapea en el cromosoma siete, el gen FOXP2, está involucrado en una forma de alteración específica del lenguaje, diagnosticada en la familia K.E. Y también se ha encontrado que tal gen pertenece a una familia génica que codifica factores de transcripción y que puede tener un papel central en el desarrollo del circuito normal cerebral que está detrás del lenguaje, un ejemplo de psicogenómica. Véase, E. J. Nestler, «Psychogenomics: opportunities for understanding addiction», *Journal of Neuroscience*, 2001, (21):8324-8327; J. Mallet, Y. Christen (eds.), «Research and Perspectives in Neurosciences», *Neurosciences at the Postgenomic Era*, 2003, Berlín, Fondation IPSEN-Springer.

6. John C. Eccles (1914-1997), Alan L. Hodgkin (1914-1998) y Andrew F. Huxley (1917) recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1963 «por sus descubrimientos referentes a los mecanismos iónicos involucrados en la excitación e inhibición de las porciones periférica y central de la membrana de las células nerviosas».

7. Claude Bernard (1813-1878) descubrió que, tras la parálisis muscular producida por el alcaloide curare, la fibra muscular es capaz de contraerse en respuesta a la aplicación directa de un estímulo eléctrico, y que la conducción axonal no se ve afectada por el alcaloide. Concluyó que el curare actúa sobre alguna entidad química especial que, en su opinión, operaba en la unión neuromuscular; una conjetura correcta. La historia del descubrimiento

de la naturaleza química de la transmisión sináptica comienza con la hipótesis de Elliot, derivada de sus estudios de la acción de la adrenalina sobre el músculo desnervado allá por el año 1904, y continúa con los descubrimientos de las acciones de la acetilcolina y adrenalina en las sinapsis autonómicas periféricas y neuromusculares, realizados por Otto Loewi, Henry Dale y sus colaboradores en el periodo entre los años 1914 y 1936. Años después, el descubrimiento de la transmisión química en el cerebro condujo al desarrollo de la neurofarmacología, campo en el que destacan el descubrimiento de Bernard Katz de la secuencia de acontecimientos que suceden en la transmisión química a nivel de la unión neuromuscular. Henry H. Dale (1875-1968) y Otto Loewi (1873-1961) recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1936 «por sus descubrimientos relacionados con la transmisión química del impulso nervioso». Bernard Katz (1911-2003), Ulf von Euler (1905-1983) y Julius Axelrod (1912-2004) fueron galardonados con el premio correspondiente al año 1970 «por sus descubrimientos relacionados con la transmisión humoral en las terminaciones nerviosas y los mecanismos de su almacenamiento, liberación e inactivación».

8. Plasticidad neuronal o sináptica es un concepto que ha encontrado acomodo en muchas áreas de la neurociencia. Pero la plasticidad no es solo cambio, sino fuente de cambio. Las sinapsis, por ejemplo, cambian su firmeza en tiempo real; no solo lo hacen con parsimonia, lentamente, para sustentar la memoria y el aprendizaje. La plasticidad sináptica a corto plazo permite descodificar los trenes de ondas de despolarización, transmitiendo algunos y bloqueando otros. Y, dado que las sinapsis tienen historias diferentes, una neurona no tiene una, sino miríadas de salidas, de tal manera que códigos temporales se traducen en códigos espaciales. Más aún, la plasticidad emerge como, quizá, la más intensa e influyente fuente de poder computacional del cerebro. Véase Tanguy Chouard (ed.), «Nature insight: Plasticity & Neuronal Computation», *Nature*, 2004, 432. Artículos: P. R. Montague *et al.*, «Computational roles for dopamine in behavioural control», 760-767; T. Poggio *et al.*, «Generalization in vision and motor control», 768-774; M. Tsodyks *et al.*, «Neural network and perceptual learning», 775-781; D. B. Chklovskii *et al.*, «Cortical rewiring and information storage», 782-788; L. F. Abbott *et al.*, «Synaptic computation», 796-803.

9. El sistema nervioso autónomo, también conocido como sistema nervioso vegetativo, a diferencia del sistema nervioso somático, recibe la información a partir de interoceptores y, coordinado por estructuras cerebrales subcorticales, actúa sobre los sistemas cardiocirculatorio, respiratorio y digestivo, a la vez de intervenir en el control del metabolismo. En el mes de octubre de 1851, Claude Bernard anunció ante la Sociedad de Biología que la sección del nervio simpático a nivel cervical, en el conejo, era seguida por un incremento de la temperatura cutánea, un enrojecimiento del pabellón auricular y un engrosamiento de los vasos homolaterales. Esta operación había sido realizada, en 1727, por François Pourfour du Petit (1664-1741), quien había obtenido como resultado una constricción de la pupila ocular, pero sin observar cambios en la temperatura, un efecto que también había recogido Bernard en sus demostraciones. Aquel fue el primer paso en el descubrimiento del control nervioso de los vasos sanguíneos. Bernard presentó una segunda memoria ante la Academia de Ciencias seis meses después. Su interés seguía centrado en el cambio de temperatura, aunque recabó en la variación de volumen de los vasos; sin embargo, no relacionó ambos hechos porque el incremento de temperatura era más persistente que el engrosamiento vascular. Aceptó, como explicación, que la liberación del control nervioso vascular era la causa del incremento de la temperatura. En el mes de diciembre de 1853 revisó, ante la Sociedad de Biología, la historia de los trabajos sobre la sección del simpático: «He establecido en mis investigaciones sobre la porción intracraneal del nervio simpático que, además del fenómeno pupilar, hay producción de calor, así como otros fenómenos, y respondo de la absoluta exactitud de todos sus puntos». Bernard resumió que los efectos de la sección del simpá-

tico incluyen: incremento de la temperatura y de la circulación en el lado de la lesión; constricción de la pupila o miosis; caída del párpado superior, o ptosis palpebral, y retracción del globo ocular en la órbita o enoftalmos. Esta respuesta se conoce como síndrome de Horner (Johann F., 1831-1886) o de Horner-Bernard, pues fue aquel quien primero lo describió en el ser humano. Bernard indicó que, entre los experimentos que realizó en el año 1852, había estimulado mediante galvanización el extremo seccionado del simpático, lo que había revertido los efectos de la sección: la piel empalidecía y la circulación se debilitaba. Cuando el estímulo cesaba, el fenómeno correspondiente a la sección se reinstauraba. Estos efectos podían repetirse alternativamente de manera indefinida. El jurado de la Academia de Ciencias francesa¹⁰ concedió a Bernard, en 1853, el premio de la Academia en fisiología experimental por sus trabajos sobre el nervio simpático.

Por su parte, Corneille J. F. Heymans (1892-1968) recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1938 «por el descubrimiento del papel jugado por los mecanismos del los senos carotídeo y aórtico en la regulación de la respiración», estructuras que fueron estudiadas en profundidad por Fernando de Castro Rodríguez (1896-1967), discípulo directo de Cajal, y sobre cuyo trabajo se apoyó Heymans. Véase «Fernando de Castro Rodríguez», en C. Aguirre de Viani, *Cajal y su Escuela*. Estudios de Historia de la Ciencia y de la Técnica, n.º 22- Junta de Castilla y León, Consejería de Educación y Cultura, Salamanca, 2002:121-135; «Fernando de Castro», en *Fernando de Castro, Cajal y la escuela neurológica española*. Editorial de la Universidad Complutense, Madrid, 1981, 122-180. En el año 1949, Walter R. Hess (1881-1973) recibiría el premio Nobel de Fisiología o Medicina «por su descubrimiento de la organización funcional del diencéfalo como coordinador de las actividades de los órganos internos».

10. La Academia de Ciencias de Francia fue fundada en el año 1666, siendo una de las cinco instituciones —Academia Francesa, Academia de Bellas Artes, Academia de Historia, Academia de Ciencias Morales y Políticas y Academia de Ciencias Físicas y Matemáticas— que constituyen el Instituto de Francia. El número de sus miembros se limita a sesenta y seis.

11. Andrew E. Budson y Bruce H. Price, «Current concept: Memory dysfunction», *N. Eng. J. Med.*, 2005, 352 (7):692-699.

12. El circuito de Papez es un conjunto de estructuras nerviosas situadas en el cerebro, que forman parte del sistema límbico y están implicadas en el control de las emociones. Su nombre se debe a James Papez (1883-1958), quien lo describió por primera vez en 1937.

13. Pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos muestran marcadas fluctuaciones en sus funciones neurológicas, incluso a lo largo del mismo día. Tales fluctuaciones no pueden estar causadas por pérdidas o ganancias neuronales repentinas; más probablemente reflejan variaciones en la actividad de redes neurales y, quizá, la intoxicación crónica por proteínas anormales que, temporal y cíclicamente, saturan el cerebro.

14. Stefano Fusi, «A quiescent memory», *Science*, 2008, 319:1495-1496.

15. Cuando Hans Berger publicó su trabajo, en el año 1929, escribió: «Richard Caton ya ha publicado experimentos en cerebros de perros y de monos en los que colocó electrodos unipolares, uno en la corteza cerebral y otro sobre la superficie del cráneo. Las corrientes eléctricas se recogieron mediante un galvanómetro sensible. Se encontraron variaciones en la corriente, que se intensificaba con el sueño».

16. El Bedlam del siglo XVIII fue magistralmente representado por William Hogarth en el último de los ocho cuadros de su serie *A Rake's progress* (1735), la historia del hijo de un rico mercader cuya disipada vida le llevó a Bethlehem, fiel reflejo de la época, cuando la locura era considerada el resultado de una moral «equivocada». Igor Stravinsky escribió una ópera con el mismo título y tema.

17. Cuando, en el año 1788, el rey Jorge III tuvo su primer ataque de locura —hoy identificado como una crisis porfírica—, fue atendido por Francis Willis (1718-1807). El tratamiento incluyó los métodos a la usanza —coacción, camisa de fuerza y abrasiones—, aunque fue tratado con mayor amabilidad y consideración de lo habitual. Tras su recuperación, al año siguiente el rey ordenó construir un segundo manicomio en Londres.

18. Franz Joseph Gall (1758-1828) fue un anatomista y fisiólogo alemán, fundador de la frenología. Convencido de que las funciones mentales residen en áreas específicas del cerebro —teoría de la localización— y que esto determina el comportamiento, asumió que la superficie del cráneo refleja el desarrollo de estas zonas (craneología). El primer concepto fue comprobado cuando Paul Broca localizó el centro del habla en el cerebro en 1861. La segunda noción fue invalidada cuando se descubrió que el grosor del cráneo varía, así que su forma no refleja al cerebro en sí. Gall fue el primero en identificar a la materia gris como tejido activo y a la sustancia blanca como tejido conductor.

19. Ludwig «Lou» Heinrich Gehrig (1903-1941), jugador de beisbol norteamericano de los años 1930 y 1940, jugó, consecutivamente, dos mil ciento treinta partidos; posee una serie de récords aún vigentes. Perteneció a los New York Yankees hasta que, abruptamente, vio interrumpida su carrera a causa de una esclerosis lateral amiotrófica. Tal fue su popularidad, que la enfermedad se conoce como «enfermedad de Lou Gehrig».

20. Robert Freedman, «Drug therapy: Schizophrenia», *N. Eng. J. Med.*, 2003, 349 (18): 1738-1749; Nancy C. Andreasen, «Understanding the causes of schizophrenia», *N. Eng. J. Med.*, 1999, 340 (8):645-647; John M. Kane, «Drug therapy: Schizophrenia», *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334 (1):34-41; William T. Carpenter y Robert W. Buchanan, «Medical progress: Schizophrenia», *N. Eng. J. Med.*, 1994, 330 (10):681-690. Véase Marie-Thérèse Heemels (ed.), «Neurodegeneration», *Nature*, 2006, 443 (7113); J. J. Palop *et al.*, «A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases», 768-773; P. T. Lansbury *et al.*, «A century-old debate on protein aggregation and neurodegeneration enters the clinic», 774-779; D. C. Rubinsztein, «The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration», 780-786; M. T. Lin *et al.*, «Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases», 787-795; De Bredesen *et al.*, «Cell death in the nervous system», 796-802; B. Caughey *et al.*, «Prions and their partners in crime», 803-810.

21. R. H. Belmaker y Galila Agam, «Mechanisms of disease: Major depressive disorder», *N. Eng. J. Med.*, 2008, 358 (1):55-68.

22. La tiramina es una amina simpaticomimética: remeda el efecto de la norepinefrina. La tiramina, abundante en determinados alimentos —quesos fermentados, cerveza—, potencia el efecto de las catecolaminas, elevadas en aquellos pacientes que ingieren inhibidores de la MAO. Ello puede provocar una crisis adrenérgica —especialmente crisis hipertensivas— que puede suponer un grave riesgo para el enfermo.

23. La hipótesis monoaminérgica de la depresión propone un déficit de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el cerebro. La neurotransmisión monoaminérgica está mediada por serotonina —5-hidroxitriptamina 1A [5-HT_{1A}] y 5-hidroxitriptamina 1B [5-HT_{1B}]— o por norepinefrina —noradrenalina—, liberadas desde las neuronas presinápticas —neuronas serotoninérgicas y neuronas noradrenérgicas—. La serotonina es sintetizada a partir de triptófano, siendo el primer paso de la vía de síntesis catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa. La norepinefrina es sintetizada a partir de la tirosina, siendo la enzima limitante la tirosina hidroxilasa. Ambos transmisores monoaminérgicos se almacenan en vesículas en la neurona presináptica y son liberados al espacio sináptico para actuar sobre las neuronas pre y postsinápticas. El cese de la acción sináptica de los neurotransmisores se lleva a cabo por dos mecanismos: recaptación del neurotransmisor por medio de transportadores específicos para cada uno de ellos; y retrocontrol de la liberación de los neurotransmi-

sores a través de autorreceptores reguladores presinápticos 5-HT1A y 5-HT1B, para la serotonina, y autorreceptores α 2-noradrenérgicos, para la norepinefrina (véase Salomon Z. Langer, «25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives», *Trends in Pharmacological Sciences*, 1997, 18:95-99). La enzima monoamino oxidasa A (MAO-A) cataboliza monoaminas presinápticamente y, con ello, regula indirectamente el contenido vesicular de neurotransmisores. La proteína p11, que interactúa con los receptores 5-HT1B, potencia su función. Postsinápticamente, serotonina y norepinefrina se unen a dos clases de receptores acoplados a proteínas ligadas a guanosina trifosfato (proteína G): ligados a monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) que activan a la enzima adenilato ciclasa para generar cAMP, y ligados a fosfatidilinositol (PI), que activan a la enzima fosfolipasa C (PLC). PLC produce inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG); cAMP activa a la enzima proteína quinasa A (PKA), e IP₃ y DAG activan a la enzima proteína quinasa C (PKC). Las dos proteínas quinasas actúan sobre la proteína que se acopla al elemento de respuesta al cAMP —*cyclic AMP response element-binding protein*, CREB—, un factor de transcripción. Los hallazgos encontrados en pacientes con depresión, que apoyan la hipótesis hipomonoaminérgica de la enfermedad, incluyen: empeoramiento de la depresión con inhibidores de la tirosina hidroxilasa o la depleción dietética de triptófano; frecuencia incrementada de una mutación que afecta a la isoforma específica del cerebro de la triptófano hidroxilasa; mal funcionamiento de los receptores 5-HT1A y 5-HT1B; disminución de los niveles de p11; polimorfismo del transportador de recaptación de serotonina asociado con depresión; respuesta inadecuada de las proteínas G a los neurotransmisores, y niveles reducidos de cAMP, inositol y CREB.

24. La hipótesis hipotálamo-hipófisis-cortisol (HHC) de la depresión propone que anomalías en la respuesta del cortisol al estrés, pueden subyacer en la depresión. El estrés es percibido por la corteza y por la amígdala cerebrales, que lo trasladan al hipotálamo, que produce hormona liberadora de corticotropina (CRH). CRH induce al lóbulo anterior de la glándula hipofisaria a secretar corticotropina a la sangre. La corticotropina alcanza la corteza de las glándulas suprarrenales y provoca la producción y liberación de la hormona glucocorticoide cortisol. El cortisol, a su vez, induce un control inhibitorio por retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que suprime la producción de CRH y de corticotropina, respectivamente. Los hallazgos encontrados en pacientes con depresión, que apoyan la hipótesis HHC, incluyen: los niveles de cortisol se encuentran, en ocasiones, elevados; incremento del tamaño de la hipófisis anterior y de la corteza adrenal, e incremento de los niveles de CRH en el líquido cefalorraquídeo y de la expresión de CRH en las regiones límbicas cerebrales. Se han detectado disminución del tamaño y del número de neuronas y de glía hipocampales que, posiblemente, reflejan una neurogénesis reducida y secundaria a los elevados niveles de cortisol o a la disminución del factor neurotrópico derivado del cerebro.

25. John F. Cade, «Lithium salts in treatment of psychotic excitement», *Medical Journal of Australia*, 1949, 2:349-352.

26. R. H. Belmaker «Medical progress: Bipolar disorders», *N. Eng. J. Med.*, 2004, 351 (5):476-486.

27. En relación con la agresividad de la manía, merece atención especial por su impacto social actual la violencia doméstica. Violencia, abuso o maltrato doméstico es un acto de coerción psicológica, económica y sexual que ejerce un miembro de una pareja sobre el otro. Muchos agresores nunca han sido diagnosticados de trastorno mental alguno ni tienen un historial criminal. Los sujetos del maltrato son, generalmente, una mujer y sus hijos. La mujer maltratada suele soportar durante años los abusos; un tiempo en el que el grado de violencia crece progresivamente, y cuando rompe la relación, la situación suele hacerse más peligrosa. En más del noventa por ciento de los casos, una mujer sufre el maltrato de un

hombre. La violencia doméstica surge también entre parejas del mismo sexo. Ni las víctimas ni los agresores pueden encasillarse en un determinado perfil socioeconómico. Durante la violencia sobre la madre, los hijos están en riesgo de ser agredidos de manera deliberada o accidental; pero también sufren trauma emocional y problemas de comportamiento como resultado de ser testigos del maltrato. Entre los hijos de las maltratadas existe una mayor incidencia de consumo de drogas, suicidio, fracaso escolar, comportamiento violento y agresivo, insomnio, enuresis y trastornos somáticos crónicos. Ante el incremento de la prevalencia de la violencia doméstica, diversos colectivos y autoridades han confeccionado guías para identificar y tratar a las víctimas de abuso doméstico. La mayoría de las veces, no es fácil la salida para la víctima de maltrato. Existen barreras financieras, legales, culturales y emocionales para acabar con el abuso, y una mujer y su familia se encuentran a menudo en mayor peligro tras abandonar al maltratador que cuando convivía con él. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la situación de la víctima, debiendo extremar su tratamiento y atención. Véase Stepahnie A. Eisenstat y Lundy Bancroft, «Primary care: Domestic violence», *N. Eng. J. Med.*, 1999, 341 (12):886-892.

28. Nuevos mecanismos propuestos para la acción del litio y, por consiguiente, posibles explicaciones de la patogénesis de la enfermedad incluyen la inhibición de la glicógeno-sintasa quinasa 3β (GSK- 3β), la inhibición de la unión de serotonina (5-HT) a receptores 5-HT $_{1\beta}$ y un incremento en los niveles de la proteína neuroprotectora bcl-2. Otros estabilizadores del humor, aparte del litio, incluyen anticonvulsivantes cuyas acciones bioquímicas implican a los canales de sodio gobernados por voltaje y al ácido gamma-aminobutírico. El valproato comparte algunos de los efectos señalados para el litio como la inhibición de GSK- 3β y el incremento de bcl-2. También se ha señalado que el litio, valproato y carbamazepina tienen efectos comunes sobre los conos de crecimiento neuronal, que son revertidos por el inositol.

29. Estudios neuroquímicos post mórtem de la corteza cerebral de pacientes con trastorno bipolar tipo I han encontrado disminución de reelina, de N-acetil aspartato, inositol y de densidad glial. Estudios con PET han detectado incremento de transportador monoamínérgico en las vesículas presináptica en tálamo y mesencéfalo anterior, y disminución del flujo sanguíneo y de la densidad de materia gris, en la corteza prefrontal.

30. Dependencia psicológica, ansia o *craving* es el deseo intenso de satisfacer una conducta adictiva o de volver a experimentar los efectos de una sustancia psicoactiva. Es la causa de la recaída tras un largo periodo de abstinencia. Dependencia física o fisiológica se refiere a la tolerancia física y al síndrome de abstinencia. Hipersensibilidad (*priming*) se refiere a una nueva exposición a una droga ya consumida con anterioridad. Esta exposición puede precipitar una rápida reanudación del abuso de una droga a los niveles previos o superiores. Recaída es una reanudación de la búsqueda o consumo, tras un periodo de abstinencia. Cebamiento, circunstancias ambientales (compañías, lugares o cosas asociadas con el consumo anterior de drogas) y estrés pueden inducir dependencia psicológica y causar recaída. Recompensa es un estímulo que el cerebro interpreta como intrínsecamente positivo o como algo que debe conseguirse. Sensibilización es un incremento en el efecto esperado de una droga tras su administración repetida (por ejemplo, incremento de la actividad locomotora tras la ingesta de psicoestimulantes). Sensibilización también se refiere a la hipersensibilidad persistente a los efectos de una droga en una persona con una historia de exposición a esa droga. La sensibilización es uno de los mecanismos neurobiológicos implicados en la ansiedad y recaída. El abuso de drogas se caracteriza por las consecuencias recurrentes y clínicamente significativas relacionadas con el uso repetido de sustancias adictivas. Dependencia de estupefacientes es un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos que indican que una persona consume drogas continuamente a pesar de que

tiene problemas clínicamente significativos relacionados con la sustancia. Para diagnosticar esta condición deben detectarse tres de las siguientes condiciones: síntomas de tolerancia, síntomas de abstinencia, deseo persistente o rechazo para reducir el consumo de la droga, gasto de considerable tiempo para obtener la droga, recorte de actividades sociales importantes, ocupacionales o recreativas, a causa del consumo de la droga, y consumo continuado a pesar de los problemas de salud, sociales y económicos por ella provocados. La tolerancia conduce a modificaciones del uso de la droga para obtener los efectos deseados, incrementando la dosis, reduciendo los intervalos entre dosis, o ambos. El síndrome de abstinencia es una constelación de signos y síntomas que siguen a una abrupta discontinuación o reducción en el consumo de un estupefaciente o tras el bloqueo de las acciones de la droga mediante antagonistas (por ejemplo, naloxona en la adicción a cocaína). Los síntomas suelen ser opuestos a los producidos tras la exposición ocasional al estupefaciente. La abstinencia es una de las causas de comportamiento compulsivo hacia la droga y de recaída. Véase Jordi Camí y Magí Farré, «Mechanisms of disease: Drug addiction», *N. Eng. J. Med.*, 2003, 349 (10):975-986.

31. «Acerca de la enfermedad que llaman sagrada sucede lo siguiente. En nada me parece que sea algo más divino ni más sagrado que las otras, sino que tiene su naturaleza propia, como las demás enfermedades, y de ahí se origina [...] Me parece que los primeros en sacralizar esta dolencia fueron gente como son ahora los magos, purificadores, charlatanes y embaucadores, que se dan aires de ser muy piadosos y de saber más [...] Tiene su origen, como sucede también en otras enfermedades, en la familia. Pues si de un flemático nace un flemático, y de un bilioso un bilioso, de un tísico un tísico, y de un esplénico un esplénico, ¿qué impide que cuando el padre o la madre tenían la enfermedad también la tenga alguno de los descendientes? Porque el semen proviene de todas las partes del cuerpo, sano de las sanas, y enfermizo de las enfermas [...] Pero el caso es que la causa de esta dolencia está en el cerebro, lo mismo que las demás enfermedades de mayor gravedad» (véase «Sobre la enfermedad sagrada». Traducción de Carlos García Gual. Biblioteca Clásica Gredos, 63, Madrid, 1990; *Tratados hipocráticos*, I, 399-421).

32. Bernard S. Chang y Daniel H. Lowenstein, «Mechanisms of disease: Epilepsy», *N. Eng. J. Med.*, 2003, 349 (13):1257-1266.

33. El circuito talámico-cortical opera con tres poblaciones neuronales: neuronas ubicadas en el relé talámico o tálamo dorsal, neuronas reticulares talámicas y neuronas piramidales corticales. Las primeras pueden activar a las neuronas piramidales corticales bien de un modo tónico, que ocurre durante la vigilia y la fase de movimientos oculares rápidos —*rapid-eye-movement*, REM— en el sueño, o a modo de un arranque repentino de actividad, tal como ocurre durante el sueño no-REM. Este segundo modo depende de canales de calcio (tipo T), que permiten despolarizaciones de bajo umbral sobre las que se superponen descargas abruptas de potenciales de acción mediadas por canales de sodio dependientes de voltaje. El modo de activación talamocortical —tónico o abrupto— está controlado, en gran parte, por señales provenientes de las neuronas reticulares talámicas que hiperpolarizan a las neuronas relés, que descargan abruptamente. Las neuronas reticulares pueden ser inhibidas mediante colaterales recurrentes de neuronas reticulares vecinas. Las neuronas piramidales corticales y las neuronas relés talámicas proyectan hacia las neuronas reticulares para completar el circuito. Además, señales ascendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas se proyectan en el tálamo modulando el circuito. Durante el sueño no-REM normal, las descargas de las neuronas relés talámicas activan la corteza de manera sincrónica, bilateral y rítmica, creando patrones EEG definidos. Por el contrario, durante el estado de vigilia, esas neuronas descargan de manera tónica, pero las proyecciones talamocorticales transfieren información sensorial a la corteza de manera no rítmica. En las crisis de ausencia, la alteración del circuito

causa la activación rítmica de la corteza (típico del sueño no-REM normal) durante la vigilia, que resulta en las descargas EEG características y en las manifestaciones clínicas de las crisis de ausencia. La alteración básica del circuito no ha sido determinada, aunque se apunta a alteraciones de los canales de calcio tipo T o de los receptores de GABA.

34. Se han identificado mutaciones en genes similares en una serie de trastornos conocidos como «canalopatías». Las condiciones se caracterizan por episodios paroxísticos de disfunciones neurológicas o cardíacas, e incluyen episodios de ataxia, parálisis periódica, miografía hemipléjica familiar y síndrome de espacio QT (ECG) prolongado.

35. También se ha utilizado la denominación «esclerosis temporal medial» porque, a menudo, hay pérdida neuronal en la corteza vecina y en la amígdala.

36. En el momento de la presentación ante el XXXVII Congreso de la Sociedad Alemana (Sec. Suroeste) de Psiquiatría, Alois Alzheimer era el jefe del laboratorio anatómico de la Real Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Munich, donde se había trasladado en el año 1903, tras haber permanecido durante catorce años en el Instituto Municipal para Enfermos Mentales y Epilépticos, en Fráncfort; aquí, Franz Nissl (1860-1919) le había introducido en la histopatología cerebral. En el mes de noviembre de 1901, Alzheimer admitió en el Hospital de Fráncfort a una paciente (A. D.) de cincuenta y un años de edad, por presentar pérdida progresiva de memoria, síntomas locales, delusiones y alucinaciones. Tras la muerte de A. D., en abril del año 1906, su cerebro fue enviado a Munich. Lo recibió Alzheimer, quien utilizó el método de tinción argéntica; técnica que permitió identificar, en el neocórtex y en el hipocampo, las placas neuríticas —placas seniles— y los ovillos o madejas neurofibrilares, las dos características neuropatológicas de la enfermedad. Mientras las placas habían sido estudiadas por P. Blocq y G. Marinesco, en el año 1892, en un paciente anciano con epilepsia, Alzheimer fue el primero en describir los ovillos intraneuronales. En el año 1911 encontró un tipo diferente de inclusión neuronal en dos casos con degeneración focal de la corteza cerebral. Este tipo de lesión se denomina cuerpo de Pick, aunque fue primero descrito por Alzheimer; la identidad clinicopatológica se conoce como enfermedad de Pick (una degeneración lobar frontotemporal), por la descripción que de ella hiciera Arnold Pick, en el año 1892. Y en el año 1912, Friedrich Lewy describió el distintivo neuropatológico de la enfermedad de Parkinson, el cuerpo de Lewy.

37. Mark S. Forman, John Q. Trojanowski y Virginia M.-Y. Lee, «Historical perspective: Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs», *Nature Medicine*, 2004, 10 (10):1055-1063; Michel Goedert y Maria Grazia Spillantini, «Century of Alzheimer's disease», *Science*, 2004, 314:777-781; Erick D. Roberson y Lennart Mucke, «100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease», *Science*, 2006, 314:781-784.

38. Incluye: parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick y degeneración corticobasal. Las múltiples mutaciones en *MAPT* —el gen que codifica tau— que son patogénicas para un grupo de trastornos neurodegenerativos multisistémicos autosómicos dominantes y colectivamente referidos como «demencia frontotemporal y parkinsonismo ligados al cromosoma 17» —*frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17*, FTDP-17—, proporcionan una prueba concluyente del papel de las anomalías tau en el comienzo y progresión de la enfermedad neurodegenerativa.

39. Parkinsonismo refiere un síndrome neurológico debido a un déficit del neurotransmisor dopamina, resultado de cambios degenerativos originados por causas diversas, y que se caracteriza por temblores musculares rítmicos en reposo, hipoquinesia, rigidez muscular y facies inexpressiva.

40. Se denominan « α -sinucleinopatías» aquellas enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la presencia de cuerpos intracitoplasmáticos de Lewy en las neuronas (en-

fermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy) y en la glía (atrofia multisistémica). Se han identificado otras proteínas implicadas en el parkinsonismo, como la parkina, una ubiquitina (UCH-L1), una proteína ubicua de función desconocida (DJ-1) o una kinasas. Por su parte, la demencia encefalopática familiar con cuerpos de inclusión de neuroserpina (*familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies*, FENIB) pertenece a un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas serpinopatías, que resultan de transiciones conformacionales en miembros de la superfamilia de inhibidores de serina-proteinasas, de la que un miembro es la neuroserpina. Resultan en el depósito aberrante de las proteínas afectadas y afuncionales, en el citoplasma

41. En el año 1991 se identificó, en pacientes con enfermedad de Kennedy, una repetición expandida del trinucleótido [CAG], que codifica largos trechos de poliglutamina en el gen que codifica el receptor de andrógeno. Poco después, se descubrieron expansiones similares en otros genes que codifican otras tantas proteínas: huntingtina, atrofina y ataxinas. De este modo, las expansiones trinucleotídicas representan un nuevo mecanismo de enfermedades neurodegenerativas: enfermedades de Huntington y de Kennedy (atrofia muscular espinobulbar), atrofia dentado-rubro-palidoluisiana, y seis formas de ataxia espinocerebelosa.

42. Véase B. Caughey *et al.*, en nota²⁰.

43. Las enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, ponen en marcha mecanismos de muerte neuronal a través de vías endógenas de suicidio. Aunque la muerte celular por apoptosis ocurre relativamente tarde en el proceso degenerativo, los mediadores que controlan dichas vías son objetivos terapéuticos prometedores: su control impediría el suicidio celular. Véase D. E. Bredesen²⁰.

44. Véase Patricia S. Churchland y Terrence J. Sejnowski, *The Computational Brain*. MIT Press, Cambridge (Mass.), 1992; Mark F. Bear y Leon N. Cooper, «From molecules to mental states», en *Daedalus*, 1998, 127 (2) *The Brain*, 131-144.

4. TREPANACIÓN

1. La trepanación —procedimiento que consiste en hacer un boquete en el cráneo— es una práctica antiquísima, datada hace entre diez y doce mil años. En excavaciones realizadas en los continentes habitados durante dicho periodo de tiempo se han hallado cráneos trepanados de individuos que sobrevivieron a esta intervención; los mejores, desde el punto de vista técnico, corresponden a la cultura Paracas, en la costa peruana. Los motivos de esta costumbre no son claros; quienes practicaron la trepanación nunca pretendieron acceder al cerebro, pues tuvieron buen cuidado de no perforar sus membranas protectoras. Inexplicablemente, persistió durante siglos, sin base científica alguna. Durante la Edad Media era el eje de ceremonias complejas cuya finalidad era facilitar la salida del diablo del poseído o curar las psicosis. El ritual mágico fue representado, entre otros, por el pintor Hieronymus Bosch (c. 1450-1516) en torno a los años 1475-1480 (*Extracción de la piedra de la locura*, Museo del Prado, Madrid). La dirección *trepan.com* de la Red recoge casi cincuenta páginas sobre el tema, y cualquiera que acceda a ellas puede sacar la conclusión de que la práctica ritual aún se realiza. Véase Charles G. Gross, «Psychosurgery' in Renaissance art», *Trends in Neurosciences*, 1999, 22 (10):429-431; Manuel Velasco-Suarez, Josefina Bautista Martínez, Rafael García Oliveros y Philip R. Weinstein, «Archeological origins of cranial surgery: trephination in Mexico», *Neurosurgery*, 1992, 31 (2):313-319; Renato Mariani-Costantini, Paola Catalano, Francesco di Gennaro, Babriella di Tota y Rita Angletti, «New Light on cranean surgery in ancient Roma», *The Lancet*, 2000, 355:305-307.

2. Dos tratados hipocráticos recogen prácticas quirúrgicas mantenidas durante dos mil quinientos años: «Sobre las fístulas» y «Sobre las hemorroides». El absceso perirrectal y la fístula anal son entidades relacionadas. Todo el tracto digestivo, desde los labios hasta el ano, está recubierto por una lámina epitelial mucosa que participa activamente en el proceso digestivo: secreción de enzimas digestivas y absorción de productos derivados de la digestión de los alimentos. También tiene una importante acción secretora de moco autoprotector. En los bordes de los orificios proximal —labios— y distal —ano—, la mucosa digestiva se une íntimamente con la epidermis cutánea. La unión oral no suele plantear problemas, no así la caudal. En el canal anal, la transición, unos centímetros hacia el interior del orificio anal, suele producir solapamientos entre ambos epitelios —cutáneo y mucoso—; ello crea criptas en las que puede coleccionarse material fecal que, si no es evacuado, genera focos de infección. Si la cripta es lo suficientemente profunda, el foco infeccioso evoluciona hacia un absceso perirrectal, que se presenta como una masa dolorosa, espontáneamente y al tacto, dura al principio y fluctuante después, en las inmediaciones del ano. Puede abrirse hacia el exterior y evacuar su contenido de manera espontánea, aunque la mayoría de las veces la persistencia de la situación exige su apertura. La recurrencia del absceso puede crear una falsa vía de excreción permanente de material fecal, condición denominada fístula —comunicación anormal entre dos vísceras huecas o entre una de ellas con el exterior— anal. Mientras que el tratamiento de los abscesos es su apertura mediante la incisión de la piel perianal afectada, que asegura la evacuación del contenido, el tratamiento de la fístula establecida exige un procedimiento más reglado. Hoy se procede a la extirpación de la totalidad del trayecto fistuloso hasta la boca proximal de comunicación con el recto, donde se secciona y repara. Los hipocráticos idearon un método para conseguir la destrucción de la pared del trayecto a efectos de provocar una amplia comunicación entre el trayecto neoformado y el canal anal, y recomendaron: «Charlad con el paciente para que se le olvide la operación».

«Hemorroides» tiene un primer capítulo en el que se explica la etiología de la enfermedad: la causa de las hemorroides está relacionada con la flegma y la bilis que se fijan en el recto. «Hay que tratarlas como sigue: primero disponte a conocer en qué sitio están. Cortar, cercenar, coser, quemar y corroer, cosas esas que parecen muy terribles, al ano no le pueden causar ningún daño». Las hemorroides son venas anorrectales que se dilatan por obstrucción debido a la presión de heces retenidas o por una masa tumoral, o por el incremento de la presión venosa pélvica durante el embarazo. Son, en esencia, venas varicosas del recto. Véase *Tratados hipocráticos*, VII. «Tratados quirúrgicos: Sobre las heridas en la cabeza. Sobre el dispensario médico. Sobre las fracturas. Sobre las articulaciones. Instrumentos de reducción. Sobre las fístulas. Sobre las hemorroides. Sobre las úlceras». Introducciones, traducciones y notas por María Dolores Lara, Helena Torres y Beatriz Cabellos. Biblioteca Clásica Gredos, Madrid, 1993.

3. En el campo de la cirugía —como en otros campos de aprendizaje— los autores árabes jugaron un papel fundamental en la conservación y recapitulación de los textos clásicos. Los primeros compiladores y editores tradujeron al árabe los originales primitivos indios, persas y griegos, y en particular el *Epítome* de Pablo de Egina. Los siete libros del *Epítome* fueron traducidos al árabe en el siglo IX; de ellos, el sexto fue la base de los escritos árabes sobre cirugía y, por otra parte, indicó el camino de la cirugía de la Alta Edad Media y del Renacimiento: Rhazes (Abu Bark Muhammad ibn Zakariya al-Razi, 864-930), en el libro sexto de su *Liber Medicinalis ad Almansoren*; Haly Abbas (Ali ibn al-Abbas al-Majusi, 930-994), en el noveno libro —*Practica*— de su *Libri Pantechni*, y Avicena (Abu Ali al-Hussain ibn Abdallah ibn Sina, 980-1037), cuyo *Canon Medicinæ* —en parte referencia de la obra de Pablo de Egina— tuvo una gran influencia durante toda la Edad Me-

dia. Pero la fuente árabe de cirugía más importante es Abulcasis (Abu-l-Qasim Khalaf ibn al-Abbas al-Zahrawi, 936-1013), de Córdoba, cuyos treinta tratados de cirugía fueron traducidos al latín en el siglo XII como *Liber Alzabravii de Chirurgia*. La impresión que se deduce de la obra quirúrgica islámica es que la utilización del bisturí pasó a segundo lugar, detrás de otras modalidades terapéuticas como la farmacia, la sangría y las ventosas. Cuando la cirugía era inevitable —se lamentaba Abulcasis—, su nivel era más bien bajo; al mismo tiempo, la cirugía tenía mala reputación. Sin embargo, el arsenal de instrumentos quirúrgicos era impresionante. Aparte de Abulcasis y, posiblemente, de Avenzoar (Abu Marwan Abd al-Malik ibn Zuhr, 1091-1161), es poco probable que los autores citados actuaran ellos mismos como cirujanos.

4. El interés por la anatomía fue compartido por los pintores. Véase nota 4 del capítulo 2.

5. El cirujano jefe de Colonia registró doscientos pacientes en el bienio 1634-1635; Joseph Binns († 1664, en Londres) anotó detalladamente sus actividades, y Richard Wiseman (1622-1776), el más famoso de los cirujanos ingleses de ese periodo, recogió su experiencia en *Several Chirurgical Treatises* (1676).

6. Dominique-Jean (barón de) Larrey (1766-1842). En agosto de 1787 llegó a París con una carta de recomendación para Antoine Louis, secretario perpetuo de la Real Academia de cirugía. Este le puso en contacto con el cirujano Pierre Desault en el *Hôtel Dieu*. Desault era entonces la cabeza de la *Académie de Chirurgie* y de la enseñanza clínica de la cirugía en los últimos años del siglo XVIII. Larrey tuvo una corta experiencia profesional como cirujano naval.

7. Crawford Williamson Long (1815-1878) nació en Danielsville, Georgia (Estados Unidos), el 1 de febrero de 1815. Hijo de un senador del estado, inició estudios particulares de medicina con el doctor Grant y, posteriormente, ingresó en la Universidad de Pensilvania, graduándose como médico en 1839. Después de un breve paso por Nueva York, se estableció en el pueblecito de Jefferson —condado de Jackson, Georgia—, en la consulta de su antiguo tutor, el doctor Grant. Al igual que muchos colegas de su época, C. W. Long había participado en los «ether frolics», reuniones en las que se inhalaban vapores de éter con propósitos de entretenimiento. Fue el primer médico en usar la anestesia para realizar una intervención quirúrgica, aunque el primero en demostrarlo públicamente sería Morton. En honor a la primera anestesia de C. W. Long, desde 1935 se celebraba en Georgia, el 30 de marzo, el «Día del Médico»; y en octubre de 1990, el presidente George Bush firmó una ley que instituyó en Estados Unidos esa fecha como el «Día Nacional del Médico».

8. Éter etílico, dietiléter o éter sulfúrico (nombre vulgar). Se atribuye su descubrimiento al alquimista Ramón Llull en el año 1275, aunque no hay evidencia contemporánea que lo afirme. Fue «redescubierto» en 1540 por Valerius Cordus, quien lo llamó aceite dulce de vitriolo (*oleum dulci vitrioli*). El nombre se debe a que se produjo en la destilación de etanol y ácido sulfúrico (conocido antiguamente como aceite de vitriolo). Aproximadamente al mismo tiempo, Theophrastus Bombastus von Hohenheim (mejor conocido como Paracelsus) descubrió sus propiedades analgésicas. Dos siglos después, el científico alemán W. G. Frobenius cambió el nombre de vitriolo dulce por el de éter, que científicos y médicos utilizaron en diferentes situaciones, pero nunca como anestésico. En 1794 los médicos ingleses Richard Pearson y Thomas Beddoes emplearon éter para tratar púsis, fiebre catarral, cálculos vesicales y escorbuto, y, a partir de 1805, médicos americanos lo introdujeron en la farmacopea de las neumonías.

9. C. W. Long, *Southern Medical and Surgical Journal*, 1849, 5 (12):705-713. «Durante casi tres años, diferentes revistas han publicado artículos sobre la utilización de éter sulfúrico».

co por inhalación con el propósito de mantener a pacientes insensibles al dolor durante operaciones quirúrgicas. La primera noticia que tuve sobre el empleo de éter o, mejor, de "Letheon"* de Morton fue en el editorial del *Medical Examiner* de diciembre de 1846, en el que el editor incluía un extracto de un trabajo del doctor H. J. Bigelow aparecido en el *Boston Journal* [...] Pronto surgió la controversia entre los señores Jackson, Morton y Wells sobre en quién de ellos recaía el honor de ser el descubridor de los poderes anestésicos del éter [...] El primer paciente a quien administré éter en una operación quirúrgica fue al señor James M. Venable [...] Esta operación fue realizada el 30 de marzo de 1842. La segunda operación que llevé a cabo en un paciente eterizado fue el 6 de junio de 1842, y fue sobre la misma persona para extirparle otro pequeño tumor [...] Habiéndoseme negado mi prioridad en el descubrimiento de los poderes anestésicos del éter, y con el propósito de resarcir esta injusticia, he recabado una serie de certificados a fin de establecer mi prioridad incuestionable. Presento, en primer lugar, el certificado de James M. Venable [...].

10. Joseph Priestley descubrió, entre otros gases, el óxido nitroso en 1793. El descubrimiento de varios gases en la atmósfera disparó el entusiasmo por la «medicina neumática» o la inhalación de los diversos gases. Durante la década de 1790, Thomas Beddoes, un médico instruido en aquella corriente, estableció en Bristol el Instituto de Medicina Pneumática. Allí se incorporó, en 1795, Humphrey Davy (1778-1829), quien inhaló el gas comprobando sus propiedades hilarantes y anestésicas.

11. William T. Morton, 1850. *On the Physiological Effects of Sulphuric Ether, and its Superiority to chloroform*: «Hace ahora casi cuatro años de la primera demostración, realizada por mí, de que la inhalación de éter sulfúrico posee la notable propiedad de eliminar el dolor durante las operaciones quirúrgicas y odontológicas y de que se realiza sin ningún riesgo para la vida. El empleo de este agente ha de ser considerado en la actualidad como un preliminar obligado en todas las operaciones o estados orgánicos en los que el dolor constituye un elemento importante. Después de realizar el primer experimento en mí mismo a mediados de septiembre de 1846, esperaba con impaciencia algún enfermo con el que poder hacer un ensayo más amplio. Una tarde vino un hombre, residente en Boston y cuyo certificado conservo, que padecía un gran dolor y deseaba que le practicara una extracción dentaria. Tenía mucho miedo a la operación y me preguntó si podía ser mesmerizado. Le dije que tenía algo mejor y, empapando mi pañuelo, se lo di a inhalar. Quedó inconsciente casi de inmediato. Estaba oscuro y el doctor Hayden mantuvo una lámpara mientras yo le extraía una muela bicúspide firmemente arraigada. El pulso se alteró ligeramente y no hubo relajación muscular. El paciente se recobró en un minuto sin saber nada de lo que se le había hecho. Esto sucedió el 30 de septiembre de 1846, y lo considero la primera demostración científica del nuevo hecho. En cuanto salió de mi consulta el hombre al que había practicado la extracción, consulté al doctor Hayden cuál sería la mejor forma de dar a conocer mi descubrimiento. Acordamos que lo preferible era anunciarlo a los cirujanos del hospital; pero como pasaría cierto tiempo hasta que fuera realizada una operación, pensé que era conveniente procurarme alguna seguridad que indujera a mis pacientes a aceptarlo. Llamé por ello al hombre al que se lo había administrado y lo encontré perfectamente bien. Me dirigí entonces al doctor Warren, que me prometió una pronta oportunidad para realizar la experiencia. Realicé entre tanto otras pruebas adicionales en mi consulta, con resultado diverso [...] Entre ellas seleccionaré las siguientes como ejem-

* Desafortunadamente para Morton, el éter era una sustancia química común y, por tanto, no hubo posibilidad de beneficiarse del descubrimiento. Intentó disfrazar la sustancia empleada utilizando una mezcla de éter, otro gas para enmascarar el olor típico del aquel y un colorante, *Letheon*, que él y Jackson pretendieron patentar.

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

plo de sus distintos efectos. Lo administré a una señora, pero solamente le produjo somnolencia, y cuando lo inspiró le ocasionó sofocación. Me vi obligado a abandonar esta técnica, que sustituí por un tubo cónico de cristal que me proporcionó el señor Wiglitman, en cuyo extremo más ancho coloqué una esponja empapada a través de la cual respiró la paciente. De esta forma pareció entrar en un estado anormal, pero continuó hablando y oponiéndose a que se le practicara la extracción. La entretuve con algunas bromas, a las que asintió, y le saqué la muela sin manifestación alguna de dolor por su parte y sin mover un músculo. Tenía noventa pulsaciones y la cara muy enrojada, y al terminar permaneció largo tiempo con una somnolencia excesiva. De esta experiencia deduje un hecho ahora bien comprobado, es decir, que la conciencia subsiste a veces después de desaparecer la sensibilidad al dolor. Lo administré más tarde a la señorita L., de unos veinticinco años. El efecto que le produjo fue bastante alarmante. Se levantó de la silla, saltó por el aire, gritó y fue dominada con dificultad. Cuando volvió en sí, no recordaba nada de lo que le había pasado, aunque deseaba que le repitiera la administración, lo que hice con perfecto éxito, extrayéndole dos molares.

De acuerdo con su promesa, el 16 de octubre el doctor Warren me llamó al hospital para que administrara éter a un enfermo al que hacía falta operar en el cuello. Le aplique el aparato durante tres minutos, tras los cuales el paciente cayó en un estado de insensibilidad. Se le practicó una incisión de tres pulgadas en el cuello y se inició una dificultosa disección entre los importantes vasos y nervios de la región, sin que tuviera ninguna expresión de dolor. Más tarde comenzó a hablar incoherentemente y pareció agitado durante el resto de la operación. Cuando se le preguntó si había notado dolor, contestó que no, añadió que había notado cómo se realizaba la operación y comparó el bisturí con un instrumento romo que le rozaba el cuello. Al día siguiente, 17 de octubre, el doctor Hayward extirpó un tumor del brazo de una mujer en el mismo hospital. En este caso mantuvo la administración durante toda la operación, que duró siete minutos; no hubo signo de dolor, aunque sí algunos quejidos ocasionales en la última fase, que la paciente afirmó después que eran debidos a un sueño desagradable».

12. Unas pocas semanas después de la demostración, Oliver W. Holmes (1809-1894), profesor de Anatomía y Fisiología y decano de Medicina en Harvard, escribió a Morton: «Boston, 21 de noviembre, 1846. Dr. Morton: Mi querido Sr., todo el mundo desea participar en un gran descubrimiento. Todo lo que haré es ofrecerle un par de indicaciones sobre los nombres o el nombre con el que denominar el estado producido y el agente. Pienso que el estado debería llamarse anestesia, que significa insensibilidad, y en particular —tal como fue usado por Linnaeus y Cullen— al tacto. El adjetivo sería anestésico. Así podría decirse el “estado de anestesia” o el “estado anestésico”. El medio utilizado debería denominarse “agente anti-estésico”. Quizá sería preferible decir “agente anestésico”; pero ello debe discutirse. Las palabras antineurítico, aneurico, neuro-léptico, neurolepsia, neuroestasis parecen demasiado anatómicas; mientras que el cambio es de naturaleza fisiológica. Lo propongo para su consideración. Me gustaría disponer del término apropiado en breve, y consultar a algún académico experto tal como el presidente Everett o el doctor Bigelow antes de fijar los términos con que serán adoptados por las lenguas cultas de la humanidad. Puede reflexionar sobre las palabras que le he sugerido; pero puede haber otras más apropiadas y agradables. Atentamente, O. W. Oolmes».

13. H. J., «Bigelow, Insensibility during surgical operations produced by inhalation», *Boston Med. Surg. J.*, 1846, 35(16):309-317.

14. Guthrie, un químico neoyorkino, publicó en el año 1831 el descubrimiento de una nueva sustancia que denominó «solución espirituosa de éter clórico». Aquel mismo año, M. Soubairian en Francia y, al año siguiente, Von Liebig en Alemania, publicaron resulta-

dos similares. En 1835, M. Jean-Baptiste Dumas acuñó la palabra «cloroformo» para denominar tal sustancia; pero ninguno de los químicos que hasta la fecha habían intervenido imaginó sus posibles aplicaciones médicas. Cuentan que James Simpson, un profesor de Obstetricia en Edimburgo, estaba comprobando las propiedades químicas de determinadas sustancias cuando uno de sus asistentes derramó el contenido de un matraz; su mujer les encontró dormidos cuando entró en el laboratorio. La botella contenía cloroformo. Simpson «ensayó» los efectos del gas en treinta partos durante la semana siguiente. El día 7 de abril de 1853 John Snow administró cloroformo a la reina Victoria durante el parto del príncipe Leopoldo, y ese mismo año publicó un libro sobre la utilización de cloroformo en anestesia general. Todo ello motivó protestas de algunas comunidades religiosas —«parirás con dolor», sentencia la Biblia—, pero sobre todo del estamento médico.

15. La anestesia tuvo que superar varios obstáculos, a la par que las infecciones seguían cercenando las expectativas quirúrgicas. El primero, la toxicidad de los agentes: por ejemplo, la irritación pulmonar del éter o la toxicidad hepática del cloroformo. También, y más importante, su manejo. Hasta bien entrado el siglo XX la administración de la anestesia general quedaba en manos de los estudiantes de Medicina; práctica que, en muchos lugares, se prolongó hasta bastantes años después de la Segunda Guerra Mundial. El cirujano, ante el mínimo movimiento de su paciente durante la operación, demandaba al estudiante más anestesia; afortunadamente, el éter es bastante seguro porque estimula la respiración, pero a dosis excesivas puede ser mortal. Por aquellas fechas no existía posibilidad alguna de monitorizar la profundidad de la anestesia. El primer progreso real en el control de la anestesia fue el resultado de dos tragedias sucesivas. Harvey Cushing, profesor de Cirugía en Harvard, destinado a ser el fundador de la neurocirugía, administraba éter a uno de sus primeros casos como estudiante de Medicina, el día 10 de enero de 1893; el paciente falleció. A los pocos días se repetía el cuadro. Dos años después, Harvey y su compañera de estudios Amory Codman diseñaron una hoja de registro de datos de control anestésico *intra* y posoperatorios. En 1901, durante un viaje de estudios por Europa, Cushing tuvo ocasión de utilizar un aparato, inventado por el profesor italiano Riva-Ricci, que medía la presión arterial. De vuelta al hospital de la Universidad Johns Hopkins, incorporó la medición de la presión arterial a su hoja de control anestésico.

16. El diagnóstico de patologías coexistentes, la optimización de la terapéutica médica, la valoración del riesgo y el planteamiento del manejo del paciente son elementos claves de la evaluación preoperatoria. La utilización racional de exploraciones complementarias tiene especial importancia en los pacientes con enfermedad cardiovascular que van a ser intervenidos por patologías de otro tipo. Diferentes asociaciones profesionales han publicado guías para la correcta evaluación de tales enfermos. Las directrices señaladas proporcionan un complejo algoritmo que incluye predictores clínicos de síntomas cardiacos adversos y de las actividades de la vida diaria, y los riesgos asociados con el tipo de cirugía no cardíaca programada. A modo de indicación, aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía no cardíaca de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y que muestren una baja capacidad para el ejercicio, o que manifiesten predictores clínicos de algún acontecimiento cardíaco preoperatorio, deberán ser sometidos a pruebas cardiacas no invasivas y de cuyo resultado dependerá la estrategia quirúrgica a seguir. Se recomendarán exploraciones no invasivas a los candidatos a cirugía de riesgo moderado solo si presentan una baja capacidad para el ejercicio. No se recomendarán pruebas cardiacas no invasivas a pacientes remitidos para cirugía de bajo riesgo excepto para aquellos con síndrome coronario inestable. Factores que modifican este *aproche* incluyen la urgencia de la cirugía, los resultados de valoraciones cardiovasculares previas, la presencia o no de una historia de intervenciones cardiovasculares —por ejemplo, angioplastia o *bypass* coronario— y la existencia o no de síntomas cardio-

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

vasculares. En resumen, las exploraciones no invasivas solo se realizarán si sus resultados serán tenidos en cuenta e influirán en la pauta de tratamiento.

La isquemia miocárdica perioperatoria es un marcador clínico muy importante, dada la alta incidencia de enfermedad arterial coronaria subyacente en pacientes subsidiarios de cirugía electiva extracardiaca y el papel de la isquemia miocárdica como causa de muerte posoperatoria. El principal problema incluye la identificación de los pacientes en riesgo, el control de los factores de riesgo y su tratamiento y la selección del tipo y momento de la intervención. Los factores de riesgo que deben ser controlados preoperatoriamente incluyen hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, angina, arritmias y fracaso cardiaco congestivo.

Oliver W. Holmes introdujo la palabra anestesia para denominar la insensibilidad al dolor quirúrgico. Sin embargo, el estado anestésico necesita una definición más concreta. Los anestésicos generales inhalados, descendientes directos del gas de Morton y los endovenosos, inducen diferentes efectos a diferentes concentraciones. A bajas dosis provocan amnesia, euforia, analgesia, hipnosis, excitación e hiperreflexia. A concentraciones mayores, los efectos que progresan hasta el estado reversible de anestesia quirúrgica: sedación —alerta reducida, tiempo de respuesta prolongado, disminución de la actividad neuronal de la corteza cerebral y relajación muscular—; inconsciencia o hipnosis —percepción alterada y respuesta diferida a los estímulos, mayor depresión cortical y actividad talámica disminuida—; inmovilidad —ausencia de respuesta motora a estímulos nocivos y supresión de la actividad motora de la médula espinal que causa parálisis temporal, a lo que contribuye cierta depresión cerebelosa—; amnesia —incapacidad de recordar lo sucedido durante el periodo anestésico, o amnesia anterógrada, en lo que participan numerosas estructuras cerebrales como hipocampo, amígdala, corteza prefrontal y áreas sensorial y motora, que se ven afectadas por la anestesia—, y analgesia o ausencia de dolor.

La administración de fármacos gaseosos inhalatorios con el propósito de inducir un efecto sistémico ha dominado siempre la anestesiología. El óxido nitroso, el éter dietílico y el cloroformo —ya citados— fueron los primeros anestésicos inhalatorios utilizados. A diferencia del éter y del cloroformo, el óxido nitroso sigue utilizándose para suplementar la potencia de otros agentes, como anestésico principal combinado con opioides y relajantes musculares y para reducir la concentración de oxígeno inspirado; sin embargo, sus adeptos disminuyen por su propensión a causar náuseas y vómitos posoperatorios. También ha sido implicado como una causa de depresión de la médula ósea, anomalías fetales y supresión de importantes reacciones enzimáticas. El fármaco más utilizado es el halotano, aunque su exposición repetida puede inducir hepatotoxicidad. Los anestésicos inhalatorios de utilización más reciente son potentes hidrocarburos halogenados, no inflamables y que el organismo metaboliza mínimamente.

Aunque los anestésicos volátiles pueden causar depresión cardiorrespiratoria y muerte, a concentraciones cercanas a aquellas que producen anestesia profunda, las mejoras en la práctica anestésica han reducido la mortalidad atribuible a esta causa hasta, aproximadamente, 1/250.000 pacientes sanos. Los efectos indeseables y potencialmente letales más frecuentes, que ocurren durante o inmediatamente después de la anestesia, son inestabilidad del sistema nervioso autónomo, hipotermia, arritmias cardíacas, náuseas, vómitos y delirio; efectos que no solo causan molestias al paciente sino que retrasan el alta hospitalaria e incrementan los costes.

Las interpretaciones simplistas, como la «hipótesis unitaria», condujeron, en los comienzos de la era anestésica, a enfocar la investigación sobre sus mecanismos de acción hacia fenómenos biofísicos inespecíficos, como su solubilidad lipídica, y en relación con que los lípidos son un componente esencial de las membranas biológicas. La reevaluación de las

acciones de los anestésicos sobre diferentes niveles de diversos sistemas neurobiológicos ha revelado importantes y nuevos enfoques sobre mecanismos que contradicen aquellas hipótesis inespecíficas. Así, aunque todos los anestésicos generales inhalatorios producen amnesia anterógrada y suprimen la respuesta motora a los estímulos tóxicos, sus acciones sobre otras respuestas fisiológicas y del comportamiento varían. La supresión de la respuesta motora nociceptiva —voluntaria— por los anestésicos está mediada, principalmente, por la médula espinal; mientras que la hipnosis y la amnesia lo son por centros cerebrales. Tales acciones pueden también asociarse con dianas moleculares independientes. Una de las acciones importantes de los anestésicos inhalatorios se asocia con una actividad alterada de los canales iónicos neuronales, en particular de los receptores sinápticos rápidos de neurotransmisores del tipo de los receptores nicotínicos de acetilcolina y de los receptores de GABA_A y de glutamato. Existen también pruebas, cada vez más evidentes, de que los anestésicos afectan a los canales iónicos neuronales por unirse directamente a sitios específicos en las proteínas que los conforman. Diferentes canales iónicos responden de manera específica a diversos anestésicos, lo que sugiere que canales diferentes están involucrados en distintos efectos anestésicos y que diversas vías mecánicas pueden converger para producir estados anestésicos similares. Diferencias neuroanatómicas en la distribución de variados canales iónicos y de sus subunidades específicas influyen, seguramente, en los comportamientos distintivos de los efectos de los anestésicos inhalatorios. Todo ello apunta la posibilidad de diseñar anestésicos con propiedades definidas. Véase J. A. Campagna, K. W. Miller, S. A. Forman, «Mechanisms of actions of inhaled anesthetics», *N. Eng. J. Med.*, 2003, 348 (21): 2110-2124; B. A. Orser, «Lifting the fog around anesthesia», *Scientific American*, junio de 2007, 32-39; R. A. Wiklund y S. H. Rosenbaum, «Medical progress: Anesthesiology», *N. Eng. J. Med.*, 1997, 337 (16):1132-1141 (1.ª parte); 337 (17): 1215-1219 (2.ª parte).

17. Glutamato es un aminoácido excitador en el cerebro, responsable del setenta y cinco por ciento de la neurotransmisión excitadora cerebral. Los receptores de glutamato se han subdividido en cinco clases: 1) NMDA —N-metil-D-aspartato—; 2) AMPA — α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico—; 3) cainato; 4) L-AP₄ —un agonista de síntesis—, y 5) metabotrópico. Los cuatro primeros receptores son canales catiónicos, mientras que el metabotrópico se acopla a la producción de mensajeros intracelulares.

18. La nueva era de la cirugía, la antiséptica, fue obra de Joseph Lister (1827-1912), nacido en Upton, Essex, donde su padre tenía un negocio de vinos. Sin embargo, el vinatero, por haber diseñado lentes apocromáticas para microscopios, alcanzó merecida reputación científica. Lister se graduó en Medicina en el University College de Londres (1852) y ese mismo año fue admitido como miembro del Royal College of Surgeons de Inglaterra. A finales de 1853 fue a trabajar con el cirujano J. Syme a la Royal Infirmary, en Edimburgo. Durante los años escoceses cultivó la microscopía y publicó trabajos sobre la musculatura del iris (1853), de la piel (1853), del proceso de la inflamación (1858) y del mecanismo de la coagulación de la sangre (1851-1863). Fue elegido miembro de la Royal Society en 1860 y ese año pasó a ser profesor de Cirugía en la Universidad de Glasgow; comenzó entonces a interesarse por las causas de la erisipela, la piemia y la gangrena, responsables de la mitad de las muertes en sus amputaciones. A sugerencia del químico G. T. Anderson, Lister leyó los trabajos de Pasteur sobre los gérmenes atmosféricos (1861) y sobre la putrefacción (1864), lo que le indujo a postular que la infección de las heridas se debía a los gérmenes microscópicos del ambiente y que podía ser evitada protegiendo la superficie de las heridas con apósitos impermeables y agentes antisépticos que impidieran el acceso de tales microorganismos.

19. Joseph Lister, «On a new method of treating compound fracture, abscess, etc. With observations on the conditions of suppuration», *The Lancet*, 1867, i:326-, 357-, 387-, 507-; ii:9.

20. Joseph Lister, «On the antiseptic principle in the practice of surgery», *The Lancet*, ii, 21 de septiembre de 1867:353-356. Conferencia leída ante la Asociación Médica Británica, en Dublín, el día 9 de agosto de 1867: «En el curso de una amplia investigación acerca de la naturaleza de la inflamación y de los estados normales y patológicos de la sangre con ella relacionados, llegué, hace varios años, a la conclusión de que la causa fundamental de la supuración de las heridas es la descomposición producida por la influencia de la atmósfera sobre la sangre o el suero que retienen, y en el caso de las heridas contusas, sobre las porciones de tejido destruidas por la agresión. Impedir la aparición de la supuración, con todos sus riesgos inherentes, era una meta claramente deseable; sin embargo, hasta hace poco era aparentemente inalcanzable, pues parecía imposible intentar excluir el oxígeno, considerado por todos como el agente que producía la putrefacción. Pero cuando las investigaciones de Pasteur han demostrado que la propiedad séptica de la atmósfera depende no solo del oxígeno o de cualquier otro componente gaseoso, sino de diminutos organismos suspendidos en ella, que deben su propia energía a su vitalidad, se me ocurrió que la descomposición de las partes lesionadas podía evitarse sin necesidad de excluir el aire, aplicando como vendaje alguna sustancia capaz de destruir la vida de las partículas flotantes [...] desde que el tratamiento antiséptico se ha aplicado plenamente, y las heridas y abscesos no envenenan la atmósfera con emanaciones pútridas, mis salas, a pesar de estar por lo demás exactamente en las mismas circunstancias que antes, han cambiado por completo. De esta forma, durante los últimos nueve meses no se ha presentado en ellas ni un solo caso de piohemia, gangrena hospitalaria o erisipela. Como no parece existir duda acerca del motivo de este cambio, difícilmente se podrá exagerar la importancia del mismo».

21. En 1874 Pasteur había sugerido la inmersión del instrumental quirúrgico en agua hirviendo y, en 1881, Koch recomendó reemplazar ese método por la inmersión en antisépticos químicos. Por esas fechas dio comienzo la construcción de los primeros esterilizadores por vapor que, gradualmente, reemplazaron a los métodos químicos. Asimismo, unos cuantos cirujanos orientados hacia las bases científicas de la cirugía —E. von Bergmann (1836-1907), Emil T. Kocher (1841-1917) y J. von Mikulicz-Radecki (1850-1905)— dotaron laboratorios bacteriológicos en las clínicas, unidades que estuvieron atendidos por especialistas que contribuyeron de manera decisiva a definir los estándares modernos de la cirugía aséptica. El suizo Bergmann defendió la antisepsia con sublimado (cloruro mercúrico), antes de que su ayudante K. Schimmelbusch (1860-1891) demostrara, en la década de 1880, que el chorro de vapor superaba al fenol en poder bactericida. Kocher, aunque seguidor de los métodos de Lister, observó la toxicidad y, en ocasiones, la ineficacia del fenol, lo que le llevó a hervir sus instrumentos a partir de 1886. Por su parte, el bacteriólogo E. Travel (1858-1912) introdujo el método de esterilización rápida mediante vapor a presión.

22. Inflamación es, en principio, la respuesta aguda, estereotipada [conjunto complejo, repetitivo, de interacciones entre factores solubles y células], inespecífica y universal del sistema de inmunidad innata de un organismo al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por diferentes agresores. Las agresiones en cirugía son predominantemente traumáticas (en especial, el acto quirúrgico), posisquémicas e infecciosas. Aunque dolorosa, la inflamación es, generalmente, una respuesta reparadora (saludable) que conduce a la recuperación y restitución del estado previo a la lesión. En ocasiones, la inflamación se encamina hacia un estado crónico [daño tisular persistente por la acción de linfocitos y por la neoformación de vasos y de colágeno] que se asocia con la presencia de un cuerpo extraño —biológico o no— o de una enfermedad degenerativa. A veces, la inflamación aguda local desencadena una respuesta sistémica, cuya espiral, fuera de control, conduce al fracaso de los diferentes órganos y a la muerte del organismo. La mesura o la violencia de la respuesta inflamatoria está bajo control génico.

23. Florence Nightingale nació en Florencia, en el año 1820, durante un viaje por Italia de sus padres, una familia londinense acomodada. A los diecisiete años de edad experimentó una «llamada de Dios». En un principio, la «llamada» tuvo el carácter de una vaga misión al servicio de la humanidad. En una joven de su estatus social aquella actitud no era bien vista, por ello la mantuvo en secreto durante años. Se interesó y estudió numerosos informes sobre la nueva salud pública entonces en ciernes en Europa, llegando a ser considerada en su círculo de amigos como una experta en cuestiones sanitarias. Rehusó el matrimonio en dos ocasiones. En el año 1853 se trasladó a París con el propósito de cumplir por fin esa misión para la que había sido «llamada» quince años atrás. Justo cuando iba a ingresar en un convento para iniciar su formación como enfermera, su familia la obligó a regresar a Inglaterra. A finales de aquel año logró el puesto de superintendente del Establishment for Gentlewomen During Illness, una clínica privada. A duras penas logró reorganizar el establecimiento y comenzó a estudiar otros hospitales y a recopilar información sobre las condiciones de trabajo de las enfermeras. En el verano del año 1854, una epidemia de cólera le deparó otras responsabilidades; trabajó entonces con el doctor Bowman, un cirujano senior del King's College Hospital, fundó una escuela de enfermeras donde se dispuso a entrenar a la clase de enfermeras que necesitaba para su reforma de los hospitales, y consiguió ser nombrada directora de enfermeras de aquel hospital.

La guerra de Crimea había comenzado aquel año. En el mes de septiembre el desastre era palpable; un ataque en Varna había dado en tierra con treinta mil soldados, y apenas se disponía de efectivos para su traslado. Por otro lado, una epidemia de cólera había producido mil bajas más en Scutari, donde se había instalado un hospital en los barracones. En el mes de octubre estas desoladoras noticias llegaron de golpe a Inglaterra; la opinión pública echó en cara a los políticos la ineficacia del servicio médico militar. Sidney Herbert, antiguo amigo de Florence y ahora secretario de Guerra, señaló que «solo hay una persona en Inglaterra capaz de poner orden y reorganizar tal desaguinado». La petición del Secretario se cruzó con la partida hacia Turquía, en misión privada, de Nightingale y treinta y ocho enfermeras. El Ejército protestó, pero la presión de los medios de comunicación otorgó un enorme respaldo a la decisión; Florence recibió el nombramiento de *Superintendent of the Female Nursing Establishment of the English General Hospitals in Turkey*, pero su capacidad de acción fue muy superior a la de su nombramiento. En el mes de noviembre de 1854 llegó a Scutari, donde dos mil soldados, heridos y enfermos, se hacían en cobertizos infectados de ratas. Semanas después tuvo lugar la batalla de Inkerman, que inundó los hospitales de heridos. Tal fue su éxito, que retornó a Inglaterra, en el año 1856, como heroína nacional. Sin embargo, las contribuciones de Nightingale a la medicina científica no han recibido el crédito suficiente. Ha sido considerada como la fundadora de la enfermería como profesión, pero no ha de olvidarse que también fundó la bioestadística hospitalaria y ejerció una influencia decisiva en lo relativo al control de infecciones en los hospitales. Durante el resto de su vida siguió procurando la mejora de la sanidad militar, así como la reforma de los sistemas sanitarios, los hospitales y la enfermería. Murió en 1910.

24. La expansión científica en Alemania se reflejó en la creación de cuatro revistas dedicadas exclusivamente a cirugía: *Archiv für klinische Chirurgie* (1861), *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* (1872), *Centralblatt für Chirurgie* (1874) y *Beiträge zur klinischen Chirurgie* (1886). En cuanto a la fundación de sociedades quirúrgicas nacionales, la primera fue la alemana (1872); la American Surgical Association, la primera de los estadounidenses, nació en 1880 y a ella se debió la publicación de los *Annals of Surgery* (1885), la primera revista quirúrgica moderna no alemana. En Inglaterra y en Francia la cirugía siguió publicándose en las revistas médicas generales. El *British Journal of Surgery* data de 1913. Las sociedades qui-

rúrgicas italiana y francesa se fundaron en 1882 y 1884, respectivamente; la holandesa en 1902 y la Suiza en 1913. La *Société Internationale de Chirurgie* se estableció en Bruselas en 1905. Con todo ello, la cirugía había llegado a su mayoría de edad profesional.

25. Emil Theodor Kocher (1841-1917). Ayudante de T. Billroth, antes de ser nombrado profesor de Cirugía en Berna, describió el método para reducir la subluxación de la articulación del hombro (1870). Como maestro de cirugía, Kocher extremó los cuidados de la asepsia en las intervenciones y diseñó varios instrumentos, respaldando sus decisiones operatorias en ideas fisiopatológicas que sentaron las bases de algunas técnicas operatorias. Alcanzó la fama gracias a la tiroidectomía en el bocio; también diseñó una operación radical para la hernia inguinal y publicó trabajos clínicos importantes sobre la osteomielitis, el ano artificial, las heridas de bala y la cirugía del cerebro y la médula espinal. Le fue concedido el premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 1909 «por su trabajo sobre la fisiología, patología y cirugía de la glándula tiroides».

26. Los antecedentes de la oftalmología se retrotraen hasta Euclides, quien escribió sobre la visión allá por el año 300 a. C. Siglos después, el árabe Alhazen (965-1039) estudió la estructura del globo ocular y, en particular, el cristalino; y, quinientos años más tarde, Georg Bartisch (1535-1607) publicó el primer libro sobre equipamiento y métodos oftalmológicos. Johannes Kepler (1571-1630), tras observar el eclipse parcial de sol del año 1600, escribió un tratado acerca de los aspectos ópticos de la astronomía. Redescribió la anatomía ocular sobre la base del trabajo de Alhazen, y añadió que la imagen de un objeto sobre la retina está invertida. El trabajo de Kepler supuso los fundamentos de la teoría de la visión. Las gafas, que venían utilizándose, al menos, desde el siglo XIV, fueron descritas por vez primera en *Uso de los anteojos para todo género de vistas...*, de Benito Daza de Valdés (1592-1634), publicado en Sevilla en el año 1623.

27. En el año 1855, Manuel García (1805-1906), un profesor de canto de origen español asentado en Londres, interesado en el movimiento de las cuerdas vocales, ideó un juego de espejos con el que consiguió estudiarlo. Dos años después, Ludwig Turck (1810-1868) intentó utilizar la técnica de García en la clínica, lo que resultó poco práctico. Fue Johann Czermak quien rediseñó la instrumentación que, definitivamente, se implantó en clínica humana. En 1880 existían profesores extraordinarios de la especialidad en casi el setenta por ciento de las universidades germanas, porcentaje que se incrementó hasta un ochenta por ciento en la década de 1950. La especialidad emergió en Alemania y en Austria de la mano de Von Troeltsch (en Würzburg) y de A. Politzer (1835-1920), en Viena. Cientos de médicos americanos viajaron a Viena en la década de 1900 para aprender las técnicas endoscópicas y oftalmoscópicas. Von Troeltsch planteó el tratamiento quirúrgico de la mastoiditis y Politzer ideó un método eficaz para permeabilizar la trompa de Eustaquio (1863) y estableció la otosclerosis como una entidad clínica definida (1893). Hubo que esperar a 1937 para que M. L. J. Sourdille (1885-1961) y J. Lempert (1890) estandarizaran la intervención por sordera mediante la fenestración del canal semicircular externo, y a 1952 para que esta fuera reemplazada por la movilización del estribo por S. Rosen (1897).

28. Celso escribió sobre litotomía, y los cirujanos árabes Rhazes (c. 900) y Abulcasis (c. 1000) pueden considerarse los fundadores de la litotricia, pues desarrollaron instrumentos destinados a triturar cálculos intravesicales. Ambroise Paré destinó diez capítulos de su libro a extraer los cálculos renales, pero el avance significativo en la instrumentación y en los procedimientos llegó de la mano de Jean Civiale (1792-1867), quien desarrolló instrumentos que podían introducirse en la vejiga transuretralmente y, una vez allí, atrapar y triturar la piedra. Realizó, en un departamento especializado en litotripsias que él mismo fundó en el Hospital Necker de París, más de tres mil procedimientos, y amasó una considerable fortuna. Como una especialidad moderna, la urología se desarrolló en el ambiente

de la cirugía general alrededor de las nuevas posibilidades diagnósticas. Tras la primera nefrectomía, por G. von Simon (1824-1876), en 1869, surgió la primera generación de cirujanos comprometidos con la urología: H. Thompson (1820-1904) en Londres; en Berlín, J. Israel (1848-1926), que logró disminuir la morbilidad por nefrectomía hasta un diez por ciento, y F. Guyon (1831-1920) y L. von Dittel (1815-1898) en Viena, donde Max Nitze (1848-1906) dirigió una gran policlínica en la que se desarrolló un cistoscopio con luz eléctrica que abrió las puertas a la cirugía endoscópica urológica. Los avances diagnósticos incluyeron el cateterismo ureteral (Hospital Johns Hopkins, 1893) y la visualización incruenta de cálculos mediante rayos X; esto último, al año siguiente del descubrimiento de la nueva forma de radiación. En 1905 se realizaron los primeros cisto y pielogramas retrógrados por F. Voelker (1872-1955) y A. von Lichtenberg (1880-1948), respectivamente. Aunque la urografía retrógrada supuso un gran avance en el diagnóstico de localización, fue un método nada fisiológico que se siguió, con frecuencia, de infecciones pielonefriticas. El gran cambio llegó con la urografía endovenosa, introducida por Von Lichtenberg en 1929. La cirugía de la hipertrofia de próstata mediante resección data, en Italia, de la década de 1890 (E. Bottini, 1837-1903); en Inglaterra está relacionada con la figura de E. Fuller (1858-1930, prostatectomía suprapúbica) y en Estados Unidos con F. S. Watson (1853-1942, prostatectomía perineal). Por su parte, H. Young (1870-1945) realizó la primera operación radical en cáncer de próstata (1905). Tales intervenciones, y la nefrectomía unilateral en la tuberculosis renal, fueron ejemplos típicos del periodo anatomopatológico de la cirugía. Particularmente en urología, la transición al segundo periodo —más preocupado por los aspectos funcionales— estuvo marcada por la introducción de la pielografía endovenosa, que permitió un diagnóstico sistémico y funcional del riñón y de las vías excretoras. La nefrectomía, que se practicaba en el ochenta por ciento de las enfermedades renales unilaterales, disminuyó hasta el veinte por ciento. Se intentaron las primeras operaciones plásticas para normalizar el flujo de orina en casos de estenosis; a la vez, la extirpación de la vejiga en casos de carcinoma fue completada por R. C. Coffey (1869-1933), quien condujo los uréteres al intestino grueso (1911). Tras la Segunda Guerra Mundial, E. M. Bricker en Estados Unidos y Seifert en Alemania diseñaron reservorios vesicales con segmentos intestinales. La urología es también un buen ejemplo de la evolución de la cirugía en su tercer periodo. Fue uno de los primeros campos en los que la tumorectomía fue desplazada por la radioterapia; A. L. Gray (1873-1932) la aplicó en el carcinoma de vejiga (1906) y, poco después, en el cáncer de próstata, tumor este último que fue tratado con hormonas (1901); por este trabajo sobre cánceres hormonodependientes, C. B. Huggins (1901-1997), de Chicago, compartió un premio Nobel en 1966 —el otro premiado fue Peyton Rous «por sus trabajos sobre inducción tumoral por virus»—. La urología quirúrgica se vio muy influenciada por la sonografía (1955), que introdujo cambios análogos a los que siguieron a la pielografía endovenosa en la década de 1920. La ecografía es de fácil manejo, exige un equipo relativamente sencillo y evita la irradiación; además, proporciona una guía precisa hacia el campo operatorio, permite la diferenciación neta entre tumores, quistes y cálculos y facilita la punción renal y de las vías urinarias bajo control visual, lo que permite la trituración y extracción de cálculos con endoscopios especiales. Tales sistemas ópticos permitieron el despegue de la urología endoscópica. En la década de 1980, el cirujano experimental W. Brendel (1922) y el urólogo E. Schmidt (1920), en Munich, publicaron los primeros resultados clínicos con litotricia ultrasónica, una técnica que, como en los casos antes citados, abrió nuevas expectativas en cirugía.

29. Nikolai V. Eck (1849-1908), hijo de un profesor de Medicina de la Academia Médica Militar de San Petersburgo, ingresó en esta institución en el año 1865 y, tras su graduación, en 1871, inició su formación quirúrgica. En 1877 publicó un corto artículo en el que

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

describía sus experimentos y técnica para realizar una anastomosis látero-lateral portocava: fístula de Eck. Esta técnica representó no solo el comienzo del tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal, sino también la primera anastomosis vascular. Eck fue pionero en otras técnicas quirúrgicas del aparato digestivo que, en Occidente, se conocen por otros nombres. Durante el último año de su vida se involucró en trabajos geológicos y mineros, publicando algunos artículos sobre estas materias. Hombre educado y con conocimiento enciclopédico, poseyó una biblioteca de más de setenta mil libros. Por la diversidad de intereses y la profundidad de conocimiento en varias ramas de la ciencia, fue acusado de estar «mal acomodado en su profesión» —I. E. Konstantinov, «Eck-Pavlov shunt: The 120th anniversary of the first vascular anastomosis», *Surgery*, 1997, 121 (6):640-645.

En el año 1893 Ivan P. Pavlov (1849-1936) y sus colaboradores en la Academia Médica Militar de San Petersburgo publicaron un trabajo que representa una pieza clave en el estudio de la fisiología y fisiopatología de sistema portal hepático, y cuyo punto de partida fue la fístula de Eck. Cuando se describen los logros de la ciencia rusa en los albores del siglo xx —en el mismo centro se llevarían a cabo los trabajos seminales del metabolismo del colesterol—, debe valorarse no solo lo que se hizo, sino bajo qué condiciones. A diferencia de Eck, Pavlov tuvo que hacer frente a dificultades y penurias durante toda su vida. En el año 1918 Pavlov escribió «sin libertad es imposible innovar»; y en diciembre de ese mismo año la situación de su laboratorio era dramática. Durante toda la guerra civil siguió investigando y enseñando, pero en el año 1920 todos sus animales de experimentación habían muerto de inanición. Solicitó abandonar la Unión Soviética «por los insuperables obstáculos de toda clase [...] por la ausencia de contactos con el mundo de la ciencia [...] por un experimento social que no traerá más que la muerte política y cultural [...] porque la dureza de la vida diaria conduce inexorablemente a la emaciación física y a la extenuación». La petición llegó a Vladimir I. Lenin, quien le negó el permiso para abandonar el país, pero ordenó que se facilitara su vida personal y se le proporcionara el material y los animales que necesitara. En septiembre de 1920, el novelista inglés Herbert G. Wells visitó a Pavlov, a quien exaltó en su libro *Russia in Shadows*. En el mes de enero de 1921, el Soviet dictó una resolución creando una condición especial para el trabajo de Pavlov, que siguió trabajando en el departamento de Fisiología de la Academia Médica Militar de Leningrado hasta su muerte, cumplidos los ochenta y seis años de edad. Fue enterrado como un héroe nacional. El trabajo sobre la anastomosis vascular de Eck y Pavlov fue continuado por Carrel. Por otro lado, cuando Harvey Cushing estableció el Hunterian Laboratory de cirugía experimental en la Johns Hopkins, incluyó la realización de la fístula de Eck en el programa de entrenamiento de los residentes en cirugía.

30. Michael Bliss, biógrafo de William Osler, comenta de W. S. Halsted: «La razón de las frecuentes ausencias al trabajo de WSH ya no es asunto de conjetura. Osler se dio cuenta que pasaba algo grave con Halsted unos seis meses después de su nombramiento fijo; vio a Halsted con intensos escalofríos y empezó a sospechar un problema de drogadicción en curso. Con el tiempo, Osler se ganó la confianza de Halsted y se enteró de que el cirujano nunca había podido abandonar la adicción a la morfina que había contraído cuando se deshabitó de la cocaína —Halsted comenzó a consumir cocaína en Nueva York, a raíz de sus estudios sobre la anestesia local con dicha sustancia—. Durante la década entre 1890-1900 el profesor de cirugía de la facultad de Medicina Johns Hopkins fue un adicto a la morfina. Nadie lo supo. Osler lo desveló en el manuscrito “La historia interna del Hospital Johns Hopkins”, que ordenó mantener en secreto hasta cincuenta años después de su muerte. No fue publicado hasta el año 1969 [...] Osler sabía que Halsted se estaba mostrando como un cirujano de inmensa brillantez e influencia. Posiblemente Halsted ha sido el cirujano más importante de la historia de América [...] Halsted, la anti-

tesis del “dstripador” tradicional, enseñó a los colegas a tomarse su tiempo, minimizar el sangrado y otros aspectos del trauma quirúrgico, eliminar o extirpar el tejido dañado, suturar cuidadosamente y permitir que el cuerpo se cure. Halsted era tan extremadamente concienzudo y lento, tanto que William Mayo dijo una vez que los enfermos de Halsted solían estar ya curados en el momento en que terminaba la opeación. Si, como se ha dicho, los cirujanos son o carnívoros o herbívoros, entonces Halsted fundó la tradición herbívora en la cirugía americana. Fue un filósofo de la cirugía, un experimentalista, perfeccionó su técnica en animales y, aunque se pensaba que tenía unas manos torpes, llegó a ser un pionero en cirugía vascular, mastectomía, reparación de hernias y extirpación de bocio [...] William S. Thayer, ferviente colaborador de Osler [comentó que] “las aportaciones de Halsted como cirujano investigador fueron más importantes para la medicina que las investigaciones de Osler. [Sin embargo,] los colegas de Halsted tuvieron que perdonar o pasar por alto comportamientos que hubieran justificado el despido de un hombre menos importante”».

Se cuenta la anécdota de que Carolina Hampton, ayudante del quirófano con la cual acabaría casándose, padecía una dermatitis causada por la utilización de antisépticos. Halsted encargó a la empresa *Good Year*, fabricante de neumáticos y artículos de caucho, que fabricara unos guantes de goma para la protección de la piel de su ayudante, con una goma lo suficientemente fina para permitir un trabajo manual preciso. Este fue el origen de la utilización actual de los guantes de goma en los quirófanos. Curiosamente, durante un largo tiempo, Halsted los utilizó simplemente como medida protectora del cirujano y sus ayudantes, y no se percató hasta después de varios años de la contribución de los guantes a la asepsia de la cirugía. Comentó que «operar con guantes fue una evolución más que una inspiración o una idea feliz», y que «es sorprendente cómo durante cuatro o cinco años me puse guantes solo ocasionalmente, estando lo suficientemente ciego para no percibir la necesidad de llevarlos invariablemente en la mesa de operaciones».

31. Sir James Paget, cirujano y patólogo británico considerado, junto con Rudolf Virchow, uno de los fundadores de la patología científica médica. Al menos, dos entidades se conocen por su nombre, la enfermedad de Paget ósea —enfermedad deformante ósea— y la enfermedad de Paget mamaria —carcinoma intraductal que se extiende y afecta la piel circundante al pezón y areola mamaria, aparentando un eczema cutáneo.

32. Se dispone, en términos generales, de tres estrategias: cirugía fetal abierta, fetendociugía y cirugía guiada por imagen. En la primera, la madre es anestesiada, se practica una incisión en la línea media abdominal infraumbilical y se expone el feto tras seccionar la pared del útero. Una vez que el defecto fetal ha sido reparado, se procede al cierre del útero y de la pared abdominal. La magnitud de la cirugía es similar a la de otros procedimientos de cirugía intraabdominal como la extirpación de una vesícula biliar portadora de cálculos o de una cesárea, con la diferencia de que al final de la operación la madre está aún embarazada. «Fetendo» es el nombre aplicado a una intervención fetoscópica que fue desarrollada en la década de 1990 para evitar realizar una incisión en la pared del útero y, con ello, minimizar el riesgo de un parto pretérmino. La posibilidad de visualizar el feto en tiempo real, a través de endoscopios muy pequeños que han sido desarrollados en las últimas décadas, permite la actuación sobre el feto con instrumentos diminutos guiados por la visualización del campo quirúrgico en una pantalla de televisión. Similar a la cirugía mínimamente invasiva en el adulto, «fetendo» es menos agresiva para la madre que la cirugía abierta. La tercera estrategia reduce al mínimo la instrumentación requerida —solo los utensilios propiamente quirúrgicos—; ello sobre la base de la visualización, también en tiempo real y mediante sonografía o ecografía —la misma técnica usada para el seguimiento de un embarazo— del feto y la instrumentación quirúrgica.

33. La hipofunción o la extirpación del tiroides provocan un cuadro hipotiroideo que se caracteriza por edema generalizado del tejido intersticial, donde se produce un incremento de mucinas en el espacio intersticial, un estado denominado mixedema. El cuadro se acompaña de somnolencia, torpor mental, caída del cabello o alopecia, temperatura corporal inferior a lo normal, ronquera y debilidad muscular. La tiroidectomía puede acompañarse, inadvertidamente, de la extirpación de las paratiroides, glándulas adosadas a la cara posterior del tiroides. La paratiroidectomía suprime la hormona paratiroidea, que induce hipocalcemia y, esta provoca una situación de hiperexcitabilidad muscular que se traduce en tetania (espasmos musculares o calambres).

34. La cirugía estereotáctica o estereotaxia es una modalidad miniinvasiva de intervención quirúrgica, que utiliza un sistema de coordenadas tridimensionales para localizar pequeñas dianas dentro del cuerpo y realizar sobre ellas diversas actuaciones: biopsia, ablación, destrucción, estimulación, etcétera. Estereotáctico, en griego, significa movimiento en el espacio. En teoría, cualquier órgano puede ser objetivo de la cirugía estereotáctica. Las dificultades radican en la definición de un marco estable de referencia, por lo que sus aplicaciones se han restringido al marco de la cirugía cerebral. El método estereotáctico fue inicialmente desarrollado por los ingleses Victor Horsley, neurocirujano, y Robert H. Clarke, un ingeniero. El aparato de Horsley-Clarke, que incorporaba un sistema de coordenadas ortogonales, se utilizó en experimentación animal. Entre los años 1947 y 1949, tres neurocirujanos, dos norteamericanos —Ernest A. Spiegel y Henry T. Wycis— y un sueco —Lears Leksell— desarrollaron, sobre la base de aquel ingenio, el primer sistema estereotáctico para su utilización en cirugía cerebral humana. A partir de la segunda mitad de la década de 1970, la estereotaxia evolucionó de la mano de las computadoras y de las nuevas técnicas de imagen médica, lo que ha incrementado extraordinariamente la precisión de la localización de los objetivos terapéuticos: cirugía guiada por la imagen. Ello ha permitido la utilización de bisturís de alta energía capaces de incidir sobre minúsculos volúmenes de tejido nervioso sin necesidad de trepanar: radiocirugía mediante rayos gamma, haces de protones o mediante captura de neutrones.

35. Hijo de un mecánico de ferrocarriles, Thomas J. Fogarty (Ohio, 1934) había inventado algunos artilugios mecánicos durante sus estudios preuniversitarios y mientras trabajaba como técnico de quirófanos. Allí observó los esfuerzos fútiles de los cirujanos en sus intentos de remover émbolos arteriales en las extremidades. Por sus aptitudes técnicas, John Cranley, un reputado cirujano vascular, incluyó a Fogarty en su equipo técnico. A la vez que iniciaba sus estudios de Medicina, Tom acarició la idea de un catéter capaz de resolver el problema de las embolectomías. Pergeñó un fino catéter con un pequeño balón en su punta que podría ser introducido en una arteria, distal al émbolo oclusivo, perforarlo con su afilada punta y, una vez sobrepasado el obstáculo, inflar el balón. La retirada del catéter arrastraría el émbolo empujado por el balón. Hizo los primeros prototipos utilizando finos catéteres uretrales —sonda de Foley—. Se graduó en el año 1960 y tres años después solicitó la patente a favor de su «Fogarty® balloon embolectomy catheter», que le fue concedida en 1969. Tras varios rechazos por parte de algunas empresas, el catéter fue licenciado y fabricado por Edwards Lifesciences Corp., convirtiéndose inmediatamente en un estándar industrial. La embolectomía mediante catéter intraarterial supuso el primer procedimiento de cirugía vascular miniinvasiva y minitraumática. Con el lema «resolver problemas clínicos en la vida real», Fogarty ha desarrollado numerosas patentes y creado otras tantas empresas. Profesor de Cirugía Vascular en el Centro médico de la Universidad de Standford, fue galardonado con el premio Lemelson —Massachusetts Institute of Techology (MIT) 2000—, que representa el máximo reconocimiento a la labor inventiva individual. El premio se otorga a través de la Fundación Lemelson, dotada por Jerome Lemelson (1923-1997) y su esposa

Dorothy, y es administrado por el MIT. Por si ello no fuera bastante, fundó, en el año 1981, Thomas Fogarty Winery, a las afueras de Palo Alto, en California. Tom Fogarty es, en la actualidad, un afamado vitivinicultor.

Por su parte, en el año 1970, H. Jeremy Swan (1922-2005) y William Ganz describieron un nuevo catéter que permite colocar su punta en la arteria pulmonar desde una vena del brazo dirigido por flotación. El catéter, conocido como catéter de Swan-Ganz, dispone de un pequeño balón adyacente a la punta que, cuando se infla una vez alcanzada la aurícula derecha, permite al flujo sanguíneo arrastrarlo hacia la arteria pulmonar. Utilizado rutinariamente —aunque algunos insisten en restringir su uso— en las UCI, no es necesario control radiológico para su ubicación —como sí ocurre en el cateterismo cardíaco estándar—, pues el registro continuo de la presión a lo largo del recorrido indica, en cada momento, su localización. Su ubicación en la arteria pulmonar permite registrar presiones centrales, útiles en el manejo de pacientes críticos.

El premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1956 fue otorgado, conjuntamente, a André F. Cournand (1895-1988), Werner Forssmann (1904-1979) y Dickinson Richards (1895-1973) «por sus descubrimientos relacionados con el cateterismo cardíaco y con su aplicación al estudio de los cambios patológicos en el sistema circulatorio».

36. Debido a que la placenta cumple la tarea de intercambiar oxígeno y dióxido de carbono a través del sistema circulatorio de la madre, los pulmones del feto no se utilizan para respirar. En lugar de permitir que la sangre fluya a los pulmones para recoger oxígeno, pasando luego al resto del cuerpo, la circulación fetal deriva la mayor parte de la sangre lejos de los pulmones. En el feto, la sangre fluye desde la arteria pulmonar a la aorta a través de un vaso sanguíneo de conexión denominado *ductus arteriosus*.

37. Insuficiencia cardíaca es la incapacidad del corazón para bombear sangre en los volúmenes adecuados para satisfacer las demandas del metabolismo tisular. La insuficiencia cardíaca es, en casi todos los casos, el resultado final de la mayoría de las enfermedades cardíacas primarias y de deterioro del corazón. Se caracteriza por la acumulación retrógrada y progresiva de líquidos; primero en los pulmones, lo que provoca disnea, y, luego, en el resto del organismo (edema generalizado).

38. El periodo de cirugía intracardiaca ciega comenzó antes de la Primera Guerra Mundial. T. Tuffier (1857-1929) dilató una estenosis valvular aórtica en 1912 y, en 1925, en Londres, H. Souttar (1875-1964) realizó una comisurotomía en una estenosis mitral; ambas operaciones fueron un éxito. Sin embargo, otras intervenciones realizadas entre 1923 y 1928 en Boston no fueron efectivas, al convertir las estenosis en graves insuficiencias. Véase Ambrose L. Lockwood, «Surgery of the pericardium and heart», *Arch. Surg.* 1929, 18:417-474; Elliot Cuttler & Claude S. Beck, «The present status of the surgical procedures in chronic valvular disease of the heart», *Arch. Surg.* 1929, 18:403-416.

39. Tras dos años de internado en el Hospital de Pensilvania, donde se inició en protocolos de investigación clínica —efectos del cloruro potásico versus cloruro sódico en la dieta de pacientes con hipertensión severa—, John H. Gibbon (1903-1973) se trasladó, en el mes de febrero de 1930, a la facultad de Medicina de la Universidad de Harvard como *research fellow* en cirugía, integrándose en el laboratorio del Boston City Hospital dirigido por Edward Churchill, jefe del Harvard Surgical Teaching Service en aquel centro. Churchill le indicó su primer trabajo de investigación: medir la presión en la arteria pulmonar en un modelo animal de fístula arteriovenosa femoral, estando dicha fístula permeable u ocluida. Encontró que, con la fístula abierta, el incremento en la presión en la arteria pulmonar era muy discreto en comparación con el significativo incremento del flujo de sangre pulmonar, medido utilizando el principio de Fick. En junio de 1930 el doctor Churchill se hizo cargo de uno de los servicios de cirugía del Hospital General de Massachusetts; aquí, Gibbon se

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

instaló en un laboratorio de investigación experimental situado en un viejo edificio. La idea de construir una máquina corazón-pulmón surgió en febrero de 1931 como consecuencia de las circunstancias que rodearon la muerte de una paciente a causa de una embolia pulmonar masiva. Durante la larga noche en que la paciente, cianótica, agonizó hasta morir tras practicársele una embolectomía pulmonar —ninguna operación de este tipo había tenido éxito—, Gibbon consideró la posibilidad de extraer sangre de sus venas distendidas, eliminar el CO₂, oxigenarla y reinyectarla en las arterias de la paciente. En la primavera de aquel año, Gibbon contrajo matrimonio con Mary Hopkinson, auxiliar técnico del laboratorio de Churchill, y retornó a Filadelfia, donde realizó su residencia en cirugía: tres años y medio practicando cirugía por las mañanas e investigación por las tardes. Con Eugene Landis —llegaría a ocupar la Cátedra de Fisiología en Harvard—, estudió los efectos de la temperatura y de la presión tisular sobre el movimiento de fluidos a través de la pared de los capilares humanos. «Con frecuencia, mi mente —refiere Gibbon— se enfrascaba en la posibilidad de reemplazar temporalmente la función cardiopulmonar por una máquina [...] Me di cuenta de que aquel proyecto exigía tiempo completo, y mucho tiempo». Gibbon volvió con Churchill, quien no mostró interés por la posibilidad de un corazón-pulmón artificial, pero que nunca puso obstáculo alguno para su desarrollo. Menos entusiasmo aún demostró el gran amigo de Gibbon, Walter Bauer —que llegaría a ocupar la cátedra de Medicina en Harvard y a quien se hizo referencia en relación con la historia de la cortisona—, que le indicó que si quería hacer una carrera académica en cirugía debería abordar proyectos menos ambiciosos, que pudiera publicar con rapidez en las revistas científicas al uso y de manea independiente a los resultados. El único que mostró interés y le dio su completo apoyo fue Eugene Landis: «Si crees que puedes hacerlo, merece la pena intentarlo». «No veía razón alguna — escribe Gibbon— por la que el proyecto no tuviera éxito; así que decidí hacerlo, a pesar de la completa ausencia de entusiasmo en los demás». En poco más de un año, Gibbon y su esposa, y el departamento de Ingeniería de Harvard, fueron capaces de mantener las funciones cardiorrespiratorias de gatos a los que se había ocluido la arteria pulmonar, hasta casi cuatro horas, con una rudimentaria máquina corazón-pulmón. Los resultados de esos experimentos fueron publicados en el año 1937. En 1935, tras completar un año en Harvard, retornó a Filadelfia, continuando su trabajo en el Harrison Department of Surgical Research de la facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania. En 1939 los favorables resultados permitieron sugerir que «es concebible que una válvula mitral enferma pueda ser expuesta para su manipulación quirúrgica bajo visión directa, lo que ampliaría considerablemente los campos de la cirugía cardíaca y torácica». Continuó trabajando en aquel departamento, ahora con una beca de la Fundación Josiah Macy. La Segunda Guerra Mundial interrumpió esta labor. Tras cuatro años como cirujano del Ejército retomó el proyecto en el Jefferson Medical College de Filadelfia. Era el momento de dar el paso definitivo. Gibbon se puso en contacto con Thomas Watson, presidente de IBM. «Nunca olvidaré mi primer encuentro con Mr. Watson en su oficina de Nueva York —continúa Gibbon—. Llegó con todas mis publicaciones. Estrechó mi mano y se sentó a mi lado. Dijo que la idea era interesante y me preguntó cómo podía ayudarme. Recuerdo que le contesté balbuciente que no quería dinero por mi idea ni hacer dinero con ella. Me dijo que no me preocupara. Entonces le expliqué que lo que necesitaba era asesoramiento de ingeniería para el diseño y la construcción de una máquina lo suficientemente eficaz para utilizarla en pacientes humanos. Replicó: “De acuerdo. Dígame dónde y cuándo han de ir los ingenieros para discutir el proyecto con usted”. Desde entonces, IBM no solo prestó todo el asesoramiento necesario, sino que costeó la construcción de las sucesivas máquinas que permitieron progresar durante los siete años siguientes». El experimento decisivo tuvo lugar en abril de 1951; una de las máquinas consiguió mantener las funciones cardiorrespiratorias en un perro de nueve kilos

y medio de peso durante noventa y seis minutos, con ambas venas cavas completamente ocluidas y con plena recuperación posoperatoria. El proyecto culminó el día 6 de mayo de 1953, con el cierre con éxito de un defecto septal interauricular en una paciente de dieciocho años de edad, que estuvo conectada a la máquina durante cuarenta y cinco minutos y fue, durante veintisiete, totalmente dependiente del aparato (*Heart-lung machine* Model II, IBM). Desde febrero de 1931 hasta mayo de 1953: veinte años tras una idea; y entre 1953 y 2007: innumerables pacientes beneficiados.

40. Los Lasker Awards fueron dotados en los años que siguieron a la Segunda Guerra Mundial por el matrimonio de filántropos Albert y Mary Woodard Lasker. Al crear estos premios de investigación médica, buscaron potenciar el reconocimiento público al enorme valor de la investigación biomédica en la salud de la sociedad. Los premios, en sus tres modalidades —investigación básica, investigación clínica y servicios a la comunidad— recaen, cada año, en una élite de científicos cuyo trabajo ha sido seminal para comprender las enfermedades y la capacidad humana para vencerlas. Año tras año, los recipiendarios de los premios Lasker son reconocidos con los premios Nobel de Fisiología o Medicina o de Química. Desde 1962, setenta y cinco premiados Lasker han recibido, a los pocos años, un premio Nobel.

41. En el año 1958, el ingeniero Lowell Edwards visitó a Albert Starr en su despacho, en lo que hoy es el Oregon Health and Science University, en Portland. Edwards era un innovador prolífico. Había desarrollado más de sesenta patentes, principalmente en el campo de la aviación y en el de la industria papelera; tenía, además, una sólida formación en hidráulica. El comportamiento mecánico del flujo sanguíneo a través del corazón —una bomba biológica— le fascinaba. Propuso a Starr colaborar en el desarrollo de un corazón artificial. Starr, por su parte, convenció a Edwards de que el proyecto era demasiado ambicioso y, con la intención de poner orden en el negocio, propuso desarrollar, como primer paso, una válvula cardíaca artificial. Edwards asintió y, a las pocas semanas, volvió con un primer prototipo. Las experiencias en animales aconsejaron explorar otros diseños. Eligieron uno conocido desde hacía un siglo. En 1858 se había patentado una válvula compuesta de una bola libre, flotante, en el interior de una jaula, para bloquear la salida de líquido de una botella. Otros, antes de Starr y Edwards, habían intentado su aplicación en humanos, pero fracasaron por la inducción de trombosis. Edwards consiguió salvar los diferentes obstáculos. En septiembre del año 1960, Starr realizó con éxito en un paciente el primer reemplazo valvular, utilizando una válvula artificial. El enfermo falleció a causa de un traumatismo diez años después de la intervención. En febrero del siguiente año, Starr había implantado seis válvulas más. La función cardíaca de aquellos pacientes mejoró de modo espectacular, y sobrevivieron por tiempos hasta entonces inimaginables. Para esas fechas, Edwards había fundado Edwards Laboratories Inc. —en la actualidad Edwards Lifesciences Corp., licenciataria del catéter de Fogarty³⁵— para la comercialización de las válvulas. Starr y Edwards decidieron restringir la venta de la válvula a centros médicos con experiencia contrastada en cirugía a corazón abierto, para garantizar un adecuado control de calidad sobre el procedimiento. En ese momento, la Food and Drug Administration (FDA) no regulaba los dispositivos médicos, por lo que la utilización de prótesis valvulares cardíacas no estaba sometida al control de un ensayo clínico. Starr asumió el papel que, en la actualidad, desempeña la FDA en cualquier tipo de intervención terapéutica innovadora.

En el año 1964 Alain Carpentier y sus colaboradores habían implantado una válvula de Starr-Edwards; a las pocas semanas un trombo formado sobre la prótesis embolizó en el cerebro del paciente. La cirugía había salvado la vida del paciente, pero había provocado una lesión irreversible. Carpentier se comprometió a resolver el problema de la coagulación que resulta de la cirugía valvular. Al contrario que los materiales sintéticos como el metal o la si-

licona, los tejidos naturales no inducen la formación de coágulos. Carpentier comenzó a trabajar con válvulas de cadáveres, un empeño que otros habían comenzado a explorar. Sin embargo, la ley francesa prohíbe a los cirujanos abastecerse de órganos y de tejidos hasta cuarenta y ocho horas después de la muerte; como resultado, las bacterias contaminan la mayoría de los tejidos y limitan su potencial uso en la clínica. Por ello, Carpentier decidió adaptar válvulas de animales para la clínica humana. En septiembre del año 1965, Carpentier y Jean-Paul Binet llevaron a cabo el primer reemplazo con éxito de una válvula cardíaca humana por otra procedente de un animal. Debido al método de conservación empleado, la válvula implantada comenzó a deteriorarse a los dos años. Por fin, Carpentier encontró un compuesto, el glutaraldehído, que esteriliza los tejidos, reduce su inmunogenidad e induce las interconexiones entre las moléculas de colágeno que forman la válvula, con lo que incrementa su durabilidad. A la vez, Carpentier comenzó a montar sus válvulas tisulares sobre soportes metálicos recubiertos de teflón, con la esperanza de que ello hiciera la implantación de sus válvulas tan fácil como resultaba la colocación de las válvulas mecánicas. Los experimentos demostraron que el teflón era infiltrado por células que, al recubrirlo por completo, evitaban el riesgo de coagulación. Carpentier acuñó el término «bioprótesis» para describir este diseño. En el mes de marzo de 1968, Carpentier y Charles Dubois implantaron la primera bioprótesis. El éxito de Carpentier impresionó a Starr, quien no dudó en presentarle a su socio Edwards. Carpentier y Edwards desarrollaron un bioproducto comercial estandarizado que ha competido con el producto mecánico inicial de la factoría Starr-Edwards.

42. Durante el siglo XIX el principal material para impresión dental era la cera. En 1847 el dentista inglés Edwin Truman (1819-1905) introdujo la gutapercha, una goma translúcida, sólida, flexible, insoluble en el agua, que se obtiene de cierto árbol de la India, de la familia de las sapotáceas; blanqueada y calentada en agua, se transforma en una pasta blanda, adhesiva y capaz de estirarse en láminas y tomar cualquier forma, que se conserva tenazmente después de seca. Al igual que la cera, la gutapercha distorsionaba la impresión durante las maniobras de extracción desde la cavidad oral. La solución vino de la mano del dentista Charles R. Stent (1807-1885), que obtuvo una mezcla de gutapercha y otra serie de sustancias (estearina, talco y colorantes) que resultó completamente fiable. La introducción de este material —patentado por los hijos de Stent con la marca: Stent's Impresión Compound, C. R. & Stent— resolvió en 1856 el problema de la impresión dental. En 1916 la palabra *stent* —estent— fue aplicada por vez primera por un cirujano plástico alemán, para designar todos aquellos procedimientos que necesitaban una andamiaje para mantener una determinada forma. Con los años, aquella mezcla amplió sus indicaciones: desde la reconstrucción de mandíbulas y la construcción de nuevos uréteres, hasta asegurar la permeabilidad de las arterias tras angioplastia. En la actualidad, es la última indicación apuntada la que caracteriza el procedimiento. Un estent es un pequeño artilugio, una pequeña y delicada estructura cilíndrica hueca que se utiliza como endoprótesis, a modo de armazón intravascular, que impide el cierre o la reestenosis de un vaso previamente dilatado por haber desarrollado una estenosis. En la actualidad, los estents están contruidos por materiales antiagregantes plaquetarios —antitrombogénicos— e incorporan, además, moléculas que impiden el proceso de reestenosis, al interferir la división de las células vecinas —miocitos y fibroblastos de la pared arterial— responsables del engrosamiento de la pared de la arteria, que provoca su estenosis.

Los biomateriales —metales, cerámicas y polímeros— pueden ser permanentes o biodegradables; puede ser naturales, artificiales o híbridos, de superficie rugosa o lisa, densos o porosos. Los materiales compuestos o composites están formados por dos o más componentes íntimamente mezclados, de modo que uno de ellos actúa como una matriz continua

en la que quedan incluidos los restantes componentes, con frecuencia denominados *refuerzo* o *relleno*, y siendo sus propiedades mecánicas superiores a la de sus constituyentes. Deben ser compatibles con los sistemas vivos, lo que significa que no han de provocar reacciones de tipo alguno, en especial inflamatorias y trombogénicas. Los materiales porosos, como matrices cerámicas, permiten la incorporación de fármacos con propiedades específicas —antiinflamatorias, antiagregantes plaquetarias, antibióticas, antiproliferativas— que se liberen de manera continua y a largo plazo. La disponibilidad de materiales líquidos que solidifican a la temperatura corporal, aplicables mediante inyección, abre el campo de la aplicación de biomateriales a la cirugía de invasión mínima. Un problema especial son las infecciones asociadas con los implantes quirúrgicos: cardiovasculares (prótesis valvulares, marcapasos), ortopédicos (prótesis, dispositivos de fijación de fracturas), plásticos (implantes de mama) o urológicos (prótesis de pene). El problema es extensivo en el caso de sondas, en especial traqueales, intravasculares y uretrales. El factor esencial en la evolución y persistencia de la infección es la formación de biofilm sobre la superficie del material implantado. Poco después de la implantación, se forma sobre la superficie del material biocompatible una estructura laminar compleja —un *composite*— de adhesinas del huésped, que incluye fibrinógeno, fibronectina y colágeno, que invita a la adhesión de microorganismos libres flotantes (plancton). Ello inicia un proceso de multiplicación bacteriana, reclutamiento de microorganismos planctónicos adicionales, y la secreción de productos bacterianos que forman el glicocálix. Todo ello da lugar a la formación de la estructura tridimensional de la envuelta de biofilm que alberga una comunidad bacteriana muy compleja. Estas bacterias establecen un diálogo mediante señales intercelulares, a la vez que la red de canales que atraviesa la matriz polimérica del biofilm permite la distribución de nutrientes a la colonia. Las posibles razones de la susceptibilidad reducida a los agentes antibióticos de los microorganismos embebidos en el biofilm, en comparación con sus homólogos que flotan libremente en los fluidos del organismo, incluyen un lento crecimiento bacteriano dentro del biofilm, la inhibición de la actividad antimicrobiana por sustancia del biofilm y la pobre penetración del biofilm por los antibióticos.

43. La fibra óptica es un conductor de ondas en forma de filamento, generalmente de vidrio, aunque también puede ser de materiales plásticos. Es capaz de dirigir la luz a lo largo de su longitud usando la reflexión total interna. Normalmente la luz es emitida por un láser. La historia de la fibra óptica comienza cuando el físico irlandés John Tyndall (1820-1893) descubrió, en el año 1854, que la luz podía viajar dentro de un material (agua), curvándose por reflexión interna. Este principio fue utilizado en su época para iluminar corrientes del agua en fuentes públicas. En el año 1952 el físico Narinder Singh Kapany (1927), apoyándose en los estudios de Tyndall, de Harold Hopkins (1918-1994) y de otros, realizó experimentos que condujeron a la invención de la fibra óptica. Uno de los primeros usos, aplicado al endoscopio médico, se basó en el empleo de un haz de fibras para la transmisión de imágenes. Utilizando la fibra óptica, se consiguió un endoscopio semiflexible (Lawrence E. Curtis, Basil Hirschowitz y Wilbur Peters) que fue patentado por la Universidad de Michigan en el año 1956.

44. Alexis Carrel comenzaba su discurso de aceptación del premio Nobel de Fisiología o Medicina 1912: «La idea de reemplazar órganos enfermos por otros sanos, de reimplantar un miembro amputado accidentalmente o de injertar una nueva extremidad a un paciente que perdió la suya por una amputación programada, no es original. Muchos cirujanos tuvieron la misma idea antes que yo, pero no la llevaron a cabo porque carecieron de un método para restablecer de inmediato la circulación normal en la estructura trasplantada. Conseguir un método adecuado para unir los vasos del nuevo órgano a los del receptor supuso franquear la primera barrera. En 1902 comencé a investigar cómo lograr una

sutura vascular sin que se produjera estenosis o trombosis. Muchos cirujanos habían realizado, sin éxito, anastomosis vasculares. Comencé utilizando los métodos de Payr y de Murphy, tras lo que inicié el estudio de los principios de una nueva técnica de sutura vascular en cadáveres humanos. Luego realicé algunas suturas en perros vivos en la Universidad de Lyon, en el laboratorio del profesor Stewart y con la colaboración del doctor Guthrie. Más tarde, en el Rockefeller Institute for Medical Research, analicé las causas de todas las posibles complicaciones, a la vez que conseguí una mayor perfección metodológica. Con esta técnica modificada se realizaron numerosas operaciones experimentales, cuyos resultados clínicos y anatómicos pudieron ser observados durante tres o cuatro años. El estudio de las anastomosis vasculares puede darse por concluido tras el análisis de los resultados técnicos y experimentales».

45. Véase fístula de Eck ²⁹.

46. Peter B. Medawar, «The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council», *Journal Anatomy*, 1944, 78: 176-199. Véase Peter Medawar (1960), *Immunological tolerance*. En <http://nobelprize.org>.

47. Medawar, junto con Rupert E. Billingham y Leslie B. Brent, publicaba un artículo sobre tolerancia adquirida: «Los experimentos descritos en este artículo aportan una solución —en el momento actual solo una solución de “laboratorio”— al problema de cómo hacer los homoinjertos tisulares aceptables para el huésped que debería, en condiciones normales, rechazarlos... Si, por ejemplo, un ratón fetal de una cepa (por ejemplo, CBA) es inoculado *in utero* con una suspensión de células vivas de un ratón adulto de otra cepa (por ejemplo, A), cuando crezca, el ratón CBA será parcial o completamente tolerante a los injertos cutáneos trasplantados de cualquier ratón que pertenezca a la cepa del animal donante original A [pero no de un animal perteneciente a otra cepa]».

48. Karl Landsteiner (1930), Nobel Lecture: *On individual differences in human blood*. En <http://nobelprize.org>.

49. Peter A. Gorer, «The genetic and antigenic basis of tumor transplantation», *Journal of Pathological Bacteriology*, 1937, 44:691-697.

50. George D. Snell (1980), *Studies in histocompatibility*. En <http://nobelprize.org>.

51. Jean Dausset, «Iso-leuco-anticorps», *Acta Haematologica*, 1958, 20:156-166; Jean Dausset (1980), *The Major Histocompatibility Complex in Man – Past, Present, and Future Concepts*. En <http://nobelprize.org>.

52. Baruj Benacerraf (1980), *The role of MHC gene products in immune regulation and its relevance to alloreactivity*. En <http://nobelprize.org>.

53. John P. Merrill, Joseph E. Murray, Hartwell Harrinson y Warre R. Guild, «Successful homotransplantations of the human kidney between identical twins», *JAMA*, 1956, 160 (4):277-282.

54. William J. Dempster, B. Lennox y J. W. Boag, «Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host», *British Journal of Experimental Pathology*, 1950, 31:670-679.

55. David M. Hume, John P. Merrill, Benjamin F. Miller y George W. Thorn, «Experiences with renal homotransplantations in the human: report of nine cases», *Journal of Clinical Investigation*, 1955, 34:327-382.

56. Roy Y. Calne, «The initial study of the immunosuppressive effects of 6-mercaptopurine and azathioprine in organ transplantation and a few words on Cyclosporin A.», *World Journal of Surgery*, 1982, 6:637-640.

57. En 1959, P. Mollaret y M. Goulon —«Le coma dépassé», *Revue Neurologique* 101 (1):3-15)— introdujeron el término *coma dépassé* —coma irreversible— al describir una se-

rie de pacientes comatosos que habían perdido la consciencia, los reflejos del tronco cerebral y la respiración y cuyos electroencefalogramas eran planos. En 1967, el decano de la facultad de Medicina de Harvard, Robert Ebert, convocó una reunión a la que asistieron médicos y cirujanos y expertos en ética y en leyes, bajo la presidencia de un anestesta, a efectos de definir las características de un cerebro que ha perdido, permanente e irreversiblemente, todas sus funciones. El Comité se decidió por los siguientes criterios: i) ausencias de percepción y de respuesta; ii) ausencias de motilidad y de respiración; iii) ausencia de reflejos, y iv) electroencefalograma plano. Años más tarde, la Uniform Determination of Death Act (UDDA) propuso como criterios básicos para la definición de muerte: i) el cese irreversible de las funciones circulatoria y respiratoria o, si estas se mantienen mediante asistencia mecánica, ii) el cese irreversible de todas las funciones cerebrales, incluyendo las del tronco cerebral. La UDDA proclamó que la muerte cerebral significa la muerte de la persona; toda muerte constituye una pérdida irreversible de la función cerebral. Por su parte, en 1995, la Academia Americana de Neurología (AAN) estableció, en relación con el diagnóstico de muerte cerebral, unos prerequisites y unos signos clínicos. Los prerequisites: i) pruebas clínicas o de neuroimagen de una catástrofe en el sistema nervioso central compatible con el diagnóstico clínico de muerte cerebral; ii) exclusión de condiciones médicas que pudieran confundir el diagnóstico (por ejemplo, trastornos metabólicos o hidroelectrolíticos graves); iii) descarte de intoxicación o de envenenamiento, y iv) temperatura central corporal inferior a 32 °C. Con tales condicionantes clínicos resueltos, la AAN establece tres criterios cardinales de muerte cerebral: i) coma; ii) ausencia de reflejos del tronco cerebral —pupilares, vestíbulo-oculares, corneales, faríngeos y traqueales— y iii) apnea. Otra prueba es la demostración del cese del flujo sanguíneo cerebral —signo de cráneo hueco— mediante angiografía cerebral, imagen funcional cerebral por resonancia magnética, escáner isotópico o ultrasonografía Doppler transcraneal.

Un caso especial lo representan los recién nacidos anencefálicos, quienes, desprovistos de actividad cerebral cortical, muestran respiración espontánea que requiere integridad plena del tronco cerebral. Se ha abierto un debate respecto a si la actividad troncal cerebral, por sí sola, implica la presencia de vida; un tema polémico tras la utilización de anencefálicos como donantes de órganos. La sociedad internacional no ha aceptado un diagnóstico de muerte que desagregue la función troncal, con lo que no ha sancionado la obtención de órganos de anencefálicos previa a la muerte certificada de acuerdo con los estándares indicados.

Dada la creciente disminución de donantes a «corazón latiente», fundamentalmente sobre la base del descenso de accidentes de tráfico, los esfuerzos para recuperar órganos se han orientado hacia un nuevo tipo de donante: a «corazón parado» o en asistolia, es decir, tras el diagnóstico de muerte por parada cardiorrespiratoria. En estos casos, un principio de la donación es no violar la regla de la muerte del donante al iniciar medidas invasivas que intentan la recuperación del órgano antes de certificar la muerte del donante. A menos que el paciente haya sido declarado muerto, no es aceptable canular vasos sanguíneos para infundir líquidos de preservación de órganos.

En el mismo año —1968— en que se establecieron los criterios de muerte cerebral se promulgó, de manera independiente y también en Estados Unidos, la Uniform Anatomical Gift Act para facilitar la donación de órganos (Eelco F. M. Wijdicks, «The diagnosis of brain death», *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344 (16):1215-1221). En nuestro país, la ley que regula la extracción y trasplante de órganos data del año 1979, y desarrolla, en siete artículos, la cesión, extracción, conservación, intercambio y trasplante de órganos humanos para ser utilizados con fines terapéuticos. Dicha ley fue desarrollada pocos meses después mediante un Real Decreto, actualizado en el año 2000. Estas dos referencias deben

ser completadas con el Protocolo adicional a la Convención del Consejo Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina referentes al trasplante de órganos y tejidos de origen humano, del año 2002, y con el Real Decreto que aprueba el Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, de 2004.

58. Véase Francis D. Moore, *Give and Take. The development of tissue transplantation*. W. B. Saunders Co., Filadelfia, 1964; Thomas E. Starzl, *The Puzzle People. Memoirs of a transplant surgeons*. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh, Pa, 1992 (versión en castellano publicada por J. R. Prous Eds., Barcelona, 1994); Nicholas L. Tilney, *Transplant. From myth to reality*. Yale University Press, New Haven, 2003.

59. El trasplante de órganos humanos representa uno de los éxitos indiscutibles de la medicina en las décadas finales del siglo XX. Los porcentajes de pacientes que sobreviven uno, cinco y diez años tras un alotrasplante alcanzan, aproximadamente, el ochenta y cinco, el sesenta y cinco y el cincuenta por ciento, respectivamente. Si embargo, tal éxito hace que el número de posibles receptores incremente año tras año, lo que ha provocado una crisis en la disponibilidad de donantes. El número de pacientes que esperan un órgano, su órgano, se triplicó entre 1990 y 1999; pero el número de donantes ni siquiera se duplicó. A pesar de los esfuerzos educativos que apelan al altruismo, la donación de órganos de cadáveres se mantiene estable; sin embargo, ha aumentado discretamente la donación *in vivo*. Dada la penuria de órganos disponibles para trasplantar en las sociedades occidentales, existe un interés creciente para abordar otras fuentes de órganos; en particular, el xenotrasplante está siendo investigado en varios centros con el objetivo de utilizar al cerdo como donante. *Xeno*, en griego, significa 'extraño, foráneo'. De acuerdo con la propuesta original de Calne, las combinaciones donante-receptor en las que el receptor rechaza un órgano de una especie diferente de manera rápida y violenta (hiperaguda) se denominan discordantes; aquellas combinaciones en las que el órgano es rechazado con un tiempo similar a lo que ocurre en un alotrasplante, se denominan concordantes. La diferencia radica en la concentración de anticuerpos preformados en la sangre del receptor contra la especie donante, que es mucho mayor entre especies discordantes.

Los intentos clínicos de utilizar tejidos de procedencia animal se remontan al siglo XVII, cuando se practicaron transfusiones de sangre de animales a humanos en Inglaterra y Francia. En el siglo XIX se realizaron trasplantes de piel, y la siguiente centuria contempló trasplantes de órganos. Los intentos más notables corrieron a cargo de K. Reemtsma *et al.*⁵² quienes, entre 1963 y 1964, trasplantaron una serie de riñones de chimpancés en humanos. La supervivencia de los pacientes osciló entre once días y dos meses, a excepción de uno de ellos, que vivió nueve meses y que falleció, se pensó, a causa de un desequilibrio hidroelectrolítico, dado que no se demostró lesión anatomopatológica alguna en el injerto (el paciente fue tratado, exclusivamente, con prednisona y azatioprina). Reemtsma demostró que el episodio de rechazo agudo puede controlarse incrementando las dosis de corticoides. El primer xenotrasplante cardíaco realizado a un humano tuvo lugar en el año 1964, pero el corazón era demasiado pequeño para asumir su función. Strazl *et al.* llevaron a cabo varios xenotrasplantes de riñones y de hígados procedentes de babuinos entre los años 1960 y 1990, sin conseguir resultados halagüeños. Por otro lado, se hicieron notables esfuerzos para trasplantar diversos tipos celulares del cerdo: células de islotes pancreáticos en pacientes diabéticos, y células neurales en pacientes con enfermedades de Parkinson o de Huntington. Asimismo, se han utilizado hígados de cerdo en hemoperfusiones temporales *ex vivo* para tratar pacientes con fracaso hepático fulminante.

Por último, la aceptación del xenotrasplante. En el año 1966 Peter Medawar apuntó que «el trasplante de órganos será asimilado en la clínica práctica ordinaria [...] por la razón, simple y suficiente, de que la gente prefiere vivir a morir». La misma razón puede

aplicarse al trasplante si la mayoría de la gente no percibe riesgo para la salud pública. Millones de animales se sacrifican cada año por razones comestibles; parece poco probable que hubiera reservas éticas para su utilización médica. Sin embargo, hay quien ya ha apuntado que un animal transgénico con uno o más genes humanos podría acogerse a los derechos de estos. Otra faceta no menos importante es que la disponibilidad de órganos de cerdo obligaría a cambiar drásticamente los sistemas nacionales e internacionales de distribución de órganos y el concepto altruista de la donación, pues los xenoinjertos no son bienes comunes, son productos comerciales, del mismo tipo que los sistemas de asistencia mecánica circulatoria.

60. Se entiende por *shock* una situación de hipotensión y de daño celular. La etiología más frecuente y conocida es la hemorragia, aunque la forma más grave de *shock* es la secundaria a una infección resistente al tratamiento. La teoría prevalente ha sido que la sepsis —en principio, la situación generalizada grave que puede complicar una infección— representa una respuesta inflamatoria descontrolada. Lewis Thomas popularizó este punto de vista cuando escribió que «los microorganismos que nos invaden son meros espectadores [...] Es nuestra respuesta a su presencia lo que desencadena la enfermedad. Nuestro arsenal para combatir a las bacterias es tan poderoso y dispone de tantos mecanismos de defensa que estamos más expuestos a sus efectos devastadores que los propios microbios». La escena descrita por Thomas parece corroborarse, en parte, cuando tal resultado puede desencadenarse por causas ajenas a la infección. Agresiones infectivas (internas: peritonitis fecal; o externas: herida contaminada) y no infectivas (internas: pancreatitis; o externas: quemaduras externas o traumatismos graves) provocan una reacción inflamatoria generalizada similar, cuya fisiopatología y clínica son idénticas: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Esta respuesta inflamatoria está determinada, cualitativa y cuantitativamente, por factores genéticos y ambientales.

En el año 1991 el American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) convinieron una conferencia de consenso en un intento de acordar una base conceptual y un criterio clínico para definir la respuesta inflamatoria sistémica a la infección; una situación de deterioro progresivo conocida con el término generalizado de sepsis y que, en su estadio avanzado, incluye la disfunción o el fracaso de diversos órganos y sistemas. La declaración de la conferencia ACCP/SCCM introdujo, en términos de igualdad, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), un acrónimo que hace referencia a los complejos hallazgos que resultan de la activación de una respuesta inmunológica innata, independientemente de la causa que la provoque, y aunque se discute si los ligandos endógenos utilizan los mismos TLRs que los ligandos bacterianos. La declaración asumía que SIRS puede ser desencadenado por una infección local o generalizada, trauma, quemadura o por un proceso inflamatorio estéril como una pancreatitis. Se considera el diagnóstico de SIRS cuando el paciente tiene dos o más de los hallazgos clínicos siguientes: temperatura corporal superior a 38 °C o inferior a 36 °C; frecuencia cardíaca superior a 90^m -1; hiperventilación evidenciada por una frecuencia respiratoria mayor de 20^{min} -1 o una PaCO₂ menor de 32 mm Hg, y un recuento leucocitario periférico de más de 12,000 células μL^{-1} o menor a 4,000 μL^{-1} . El concepto SIRS ha sido adoptado globalmente por clínicos e investigadores, siendo su patogenia, en principio, una inundación generalizada y descontrolada de mediadores químicos proinflamatorios, inducida por factores bacterianos vía TLRs, o por cualquier otro tipo de agresión que induce inflamación. Sepsis/SIRS es un problema de primer orden, que significa la mayor causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos no coronarias. La «revisión» realizada en el año 2001 de la conferencia ACCP/SCCM de 1991 insistió en la robustez de las definiciones consensuadas hace diez años, aunque señaló que no existe un estándar de oro con el que calibrar los criterios diagnósticos; y apuntó

que, en el futuro, parámetros bioquímicos y genéticos serán más consistentes que los clínicos manejados actualmente.

61. El síndrome de distrés respiratorio agudo —SDRA, antes denominado SDR del adulto— es una lesión pulmonar aguda que se caracteriza por edema pulmonar —intersticial primero e intraalveolar inmediatamente después por fracaso de barrera cápiloalveolar— de origen no cardiogénico. Ello significa que la bomba cardiaca es competente. La anegación pulmonar provoca un deterioro progresivo de la función pulmonar de intercambio de gases —hoxemia— y de sus propiedades mecánicas —rigidez—. Numerosos factores se asocian al SDRA; aquellos que causan lesión pulmonar de manera directa —aspiración de contenido gástrico o lesiones por inhalación de diferentes gases tóxicos— y otros que lo hacen de manera indirecta —sepsis o situaciones de inflamación generalizada como la que sigue a una pancreatitis grave—. La mortalidad ronda el cincuenta por ciento (véase «Complicaciones posanestésicas»:140).

62. F. D. Moore, G. T. Shires, «Moderation», *Ann. Surg.*, 1967, 166 (2):300-301; B. A. Pruitt, «Combat casualty care and surgical progress», *Ann. Surg.*, 2006, 243 (6):715-729.

63. F. D. Moore, «Sketches of Dr Rhoads by friends», en C. F. Barker, J. M. Daly (eds.), *Jonathan E. Rhoads eightieth birthday symposium*. J. B. Lippincott, Filadelfia, 1989:249-251.

64. Nintendo® [任天堂]: *nin.ten* es la adaptación de los caracteres kanji 任天, algo así como «en manos del cielo» o «la responsabilidad en el cielo», y *dō* [堂] es un sufijo común para nombres de negocios o laboratorios. En su origen, *Nintendo* es una marca registrada que identifica videojuegos avanzados.

5. LA REBELIÓN DE LOS MICROBIOS

1. Véase E. DeSalle (ed.), *Epidemic! The World of Infectious Disease*. The New Press & The American Museum of Natural History, Nueva York, 1999; Paul de Kruif, *Los cazadores de microbios*. Editorial Difusión Científica, Madrid, 2004 (4.ª ed.).

2. En el año 1972 se publicó la cuarta edición del clásico *The Natural History of Infectious Disease*. Sus autores fueron el premio Nobel Frank Macfarlane Burnet y el profesor de Microbiología David O. White, quienes, herederos de un siglo de teoría bacteriana, contemplaron la triada «vacunación-antibioterapia-higiene» como el fin de la amenaza de la enfermedad infecciosa en los países desarrollados. «Sobre la base de lo que ha sucedido hasta ahora, ¿puede aventurarse —preguntaban Burnet y White— algún pronóstico para más allá de los años setenta? Si mostramos cierto optimismo y presumimos que no ocurrirán grandes catástrofes, podemos pronosticar —concluían— que el futuro de las enfermedades infecciosas no será muy prometedor. Este panorama podría ensombrecerse —apuntaban— por la emergencia inesperada de alguna nueva enfermedad infecciosa, como los contagios de técnicos de laboratorio con virus de Marburg a partir de monos africanos y los casos de fiebre hemorrágica por virus Lassa en Nigeria. No cabe duda de que podrían ocurrir episodios similares en el futuro, pero serán controlados con facilidad». Véase Frank Macfarlane Burnet y David O. White, *The Natural History of Infectious Disease*. The University Press, Cambridge, 1972, 4.ª ed.

3. «Segundo año de guerra [...] No hacía aún muchos días que estaban en el Ática cuando comenzó a declararse por primera vez entre los atenienses la epidemia que, según se dice, ya había hecho su aparición anteriormente en muchos sitios, concretamente por la parte de Lemnos y en otros lugares, aunque no se recordaba que se hubiera producido en ningún sitio una peste tan terrible y una tal pérdida de vidas humanas. Nada podían hacer los médicos por su desconocimiento de la enfermedad que trataban por primera vez; al contra-

rio, ellos mismos eran los principales afectados por cuanto que eran los que más se acercaban a los enfermos; tampoco servía de nada ninguna otra ciencia humana [...] La peste de Atenas apareció por primera vez, según se dice, en Etiopía, la región situada más allá de Egipto, y luego descendió hacia Egipto y Libia y a la mayor parte del territorio del Rey. En la ciudad de Atenas se presentó de repente, y atacó primeramente a la población del Pireo, por lo que circuló el rumor entre sus habitantes de que los peloponesios habían echado veneno en los pozos [...] Yo, por mi parte, describiré cómo se presentaba; y los síntomas con cuya observación, en el caso de que un día sobreviniera de nuevo, se estaría en las mejores condiciones para no errar en el diagnóstico, al saber algo de antemano [...] sin ningún motivo que lo explicase, en plena salud y de repente, se iniciaba con una intensa sensación de calor en la cabeza y con enrojecimiento e inflamación en los ojos; por dentro, la faringe y la lengua quedaban enseguida inyectadas, y la respiración se volvía irregular y despedía un aliento fétido. Después de estos síntomas, sobrevinían estornudos y ronquera, y en poco tiempo el mal bajaba al pecho acompañado de una tos violenta; y cuando se fijaba en el estómago, lo revolvió y venían vómitos con todas las secreciones de bilis que han sido detalladas por los médicos, y venían con un malestar terrible [...] Por fuera del cuerpo no resultaba excesivamente caliente al tacto, ni tampoco estaba amarillento, sino rojizo, cárdeno y con un exantema de pequeñas ampollas y de úlceras; pero por dentro quemaba de tal modo que los enfermos no podían soportar el contacto de vestidos y lienzos muy ligeros ni estar de otra manera que desnudos [...] presos de una sede insaciable [...] Por otra parte, la imposibilidad de descansar y el insomnio los agobiaban continuamente [...] El mal, después de haberse instalado primero en la cabeza, comenzando por arriba recorría todo el cuerpo y, si uno sobrevivía a sus acometidas más duras, el ataque a las extremidades era la señal que dejaba: afectaba, en efecto, a los órganos genitales y a los extremos de las manos y de los pies; y muchos se salvaban con la pérdida de estas partes, y algunos incluso perdiendo los ojos. Otros, en fin, en el momento de restablecerse, fueron víctimas de una amnesia total y no sabían quienes eran ellos mismos ni reconocían a sus allegados. La naturaleza de esta enfermedad fue tal que escapa sin duda a cualquier descripción [...] pero sobre todo demostró que era un mal diferente a las afecciones ordinarias [...] No se halló ni un solo remedio, por decirlo así, que se pudiera aplicar con seguridad de eficacia [...] Ninguna constitución, fuera fuerte o débil, se mostró por sí misma con bastante fuerza frente al mal [...] morían como ovejas al contagiarse debido a los cuidados de los unos hacia los otros [...] La enfermedad no atacaba, en efecto, no atacaba por segunda vez a la misma persona». Véase Tucídides, *Historia de la guerra del Peloponeso*. Libros I-II. Traducción de Juan J. Torres Esbarranch. Biblioteca Clásica Gredos, 149, Madrid, 1990:47-54.

4. La tasa de mortalidad de la pandemia ocurrida en los años 1918 y 1919 no se conoce, pero se estima entre el dos y medio y el cinco por ciento de la población global de aquel tiempo; al parecer, el veinte por ciento padeció la enfermedad. La gripe pudo haber matado veinticinco millones de personas en las primeras veinticinco semanas; como comparación, el sida mató veinticinco millones en los primeros veinticinco años. Algunas estimaciones sitúan la cifra final de muertos en más de cincuenta millones. Tras registrarse los primeros casos en Europa, al parecer en Francia, la enfermedad pasó a España, un país neutral en la guerra y que no censuró la publicación de los informes sobre la enfermedad y sus consecuencias, de ahí que, pese a ser un problema internacional, se le diera el nombre de *gripe española* por parecer en las informaciones de la época que era la única nación afectada. España fue uno de los países más castigados, con cerca de ocho millones de personas infectadas en mayo de 1918 y alrededor de trescientas mil muertes. En el mes de octubre de 2005 se publicó, por primera vez en la historia, la reconstrucción de un virus extinguido, el virus de la gripe del año 1918 (H1N1). Fue completamente reconstruido *in*

vitro a partir de las secuencias obtenidas del análisis de muestras históricas de tejidos. Según el informe, después de varias décadas, los científicos lograron recrear el virus con ayuda de técnicas de genética inversa, para «volverlo a la vida» en un laboratorio de alta bioseguridad del U.S. Centers for Disease Control and Prevention, en Atlanta (Estados Unidos). Sus efectos fueron estudiados en ratones, embriones de pollo y células pulmonares humanas, empleando para ello diversas versiones fabricadas con genes de otros virus gripales, lo que permitió efectuar comparaciones y descubrir los elementos que lo hicieron tan mortífero. Al igual que el original, el virus reconstituido mató en pocos días a los ratones, y se comprobó que también mataba a los embriones de pollo, del mismo modo que el virus aviario H5N1.

5. «[...] Como antecedentes, podemos citar que durante los años 1983 y 1984 se produjo una epizootia (equivalente a una epidemia humana pero en animales) en Estados Unidos originada por el subtipo H5N2 que, aunque inicialmente causó una baja mortalidad, en los siguientes seis meses dio lugar a una tasa de mortalidad en aves del noventa por ciento. Se sabe que, para controlar el brote, se sacrificaron más de diecisiete millones de aves, con un coste superior a sesenta y cinco millones de dólares. Si no hay protocolos sobre vigilancia y control de estos brotes, las epizootias pueden prolongarse durante años. Por ejemplo, un brote del H5N2 que comenzó en México en el año 1992 con un grado bajo de malignidad se tornó altamente mortal y no fue controlado hasta 1995. La primera infección de virus de la gripe aviar H5N1 que se detectó en humanos tuvo lugar en Hong Kong en el año 1997. Un total de dieciocho personas estuvieron afectadas y se produjeron seis defunciones. El agente causal fue el subtipo H5N1, y coincidió con una epizootia de gripe aviar, altamente patógena. En 1999 se produjeron dos nuevos casos de gripe aviar H9N2 en niños en Hong Kong. En febrero de 2003 se identificaron de nuevo dos pacientes afectados y un fallecimiento por virus aviar subtipo H5N1 en Hong Kong, en una misma familia que viajó a China meridional. Ya en Europa —concretamente en los Países Bajos— en febrero de 2003 se produjo un brote de gripe aviar por el subtipo H7N7, con ochenta y nueve casos leves y un fallecido. Ha sido desde finales del año 2003 cuando se ha tenido conocimiento nuevamente de diversos brotes de gripe aviar H5N1 en aves en distintos países del sudeste asiático, cuando se ha sabido que se ha ido extendiendo progresivamente a otros países y que ha afectado también a seres humanos expuestos a aves enfermas».

El virus —el contagio se produce por contacto directo con aves infectadas, pero no puede descartarse un contagio indirecto a través del medio ambiente—, que ha provocado, hasta el mes de diciembre de 2007, alrededor de trescientos cincuenta casos, se ha afianzado en las aves de corral en partes de Asia, de África y, quizá, en Oriente Medio; y aunque puede ser difundido a otras áreas geográficas por las aves migratorias, su importancia como reservorio ecológico es incierta. La edad media de los individuos afectados es, aproximadamente, de dieciocho años, teniendo el noventa por ciento de los pacientes cuarenta años o menos. La mortalidad de la enfermedad ronda el sesenta por ciento y es mayor entre enfermos jóvenes que entre los mayores de cincuenta años de edad. El periodo de incubación es, aproximadamente, de siete días, y se manifiesta con un cuadro neuromónico grave que progresa rápidamente hacia un síndrome de distrés respiratorio agudo. El virus es muy sensible a una serie de compuestos químicos, que incluyen jabones, detergentes, alcoholes y, en especial, la cloración del agua. Su susceptibilidad a los diferentes antivirales varía según la cepa viral circulante, aunque existen fármacos eficaces. «Writing Committee of the 2nd WHO Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus», *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358 (3):261-273.

6. Michael B. A. Oldstone, *Viruses, Plagues & History*. Oxford University Press, Nueva York, 1998.

7. C. Lupp (ed.), «Nature insight: Host-microbe interactions», *Nature*, 2007, 449:802-842.

8. National Library of Medicine. «Cholera online: a modern pandemic in texts and images». En www.nlm.nih.gov/exhibition/cholera.

9. Committee on Assuring the Health of the Public in the 21st Century. Institute of Medicine of the National Academies, *The Future of the Public's Health in the 21st Century*. The National Academies Press, Washington D. C., 2002.

10. N. D. Wolfe, C. P. Dunavan, J. Diamond, «Origins of major human infectious diseases», *Nature*, 2007, 447:279-283.

11. Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910) comenzó a estudiar ciencias naturales en la Universidad de Gotinga, pero pronto se pasó a la Medicina, doctorándose en el año 1866. Tras ejercer la profesión durante mucho tiempo y servir a su país en la guerra francoprusiana, a los cuarenta años de edad sus intereses experimentaron un fuerte cambio: comenzó a ocuparse del ántrax y desarrolló nuevas técnicas para el estudio de cultivos. En 1891 fue designado director del recién establecido Instituto de enfermedades infecciosas, puesto al que renunció en 1904. Recibió el premio Nobel de medicina y Fisiología en el año 1905, «por sus investigaciones y descubrimientos en relación con la tuberculosis».

«Postulados de Koch». Robert Koch, «Die Aetiologie der Tuberkulose», *Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 1884, 2:1-88. «Fue necesario, primero, determinar si los elementos característicos [microbios] estaban presentes en las partes enfermas del organismo; que no eran parte constituyente del cuerpo, y que no provenían de los constituyentes corporales. Cuando tales estructuras extrañas han sido demostradas, es necesario asegurarse si están organizadas y si muestran las características de organismos independientes, tales como motilidad, crecimiento, reproducción y fructificación. Además, es necesario determinar las relaciones de esas estructuras con su entorno, el comportamiento del tejido vecino, la distribución de las sustancias exógenas en el organismo, su apariencia en los diversos estadios de la enfermedad y otras circunstancias que permitan concluir con mayor o menor certeza que hay una relación causal entre esas estructuras y la enfermedad. Los hechos recogidos en este estudio pueden, posiblemente, ser prueba suficiente de la relación causal, y solo los más escépticos pueden objetar que el microorganismo descubierto no es la causa, sino un mero acompañante de la enfermedad. Sin embargo, en ocasiones esta objeción tiene cierta validez, y entonces es necesario obtener una perfecta prueba para satisfacer que el parásito y la enfermedad no solo se correlacionan, sino que de hecho el parásito es la causa directa de la enfermedad. Esto solo puede ser hecho separando completamente el parásito del organismo enfermo y de todos los productos de la enfermedad que pudieran tener cualquier tipo de influencia en la inducción de la enfermedad, y luego introduciendo el parásito perfectamente aislado en un organismo sano e induciendo la enfermedad con todos sus síntomas y propiedades característicos».

12. Robert Koch, «Über bakteriologische Forschung» («Sobre la investigación bacteriológica»), conferencia pronunciada en el X Congreso Internacional de Medicina. Berlín, 4 de agosto de 1890.

13. R. Rappuoli, «Historical perspective: from Pasteur to genomics: progress and challenges in infectious diseases», *Nature Medicine*, 2004, 10 (11):1177-1185.

14. R. Zoffness, C. Wingo y T. Riley (eds.), «Infectious Diseases: It's a Germ's World, After All. They were here first – and their impact on humans can't be overestimated», *Natural History*, 1999, n.º 2.

15. E. Pennisi, «A mouthful of microbes», *Science*, 2005, 307:1899-1901; F. Bäckhed, R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson y J. I. Gordon, «Host-bacterial mutualism in the human intestine», *Science*, 2005, 307:1915-1920.

16. M. O'Malley y J. Dupré (eds.), «Towards a philosophy of microbiology», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 2007, 38:775-861.

17. Véase «La versión moderna del cuerpo humano», *Paracelso*:47.

18. Viruela: [en inglés *samall pox*, frente a *great pox* o sífilis]. Enfermedad característica de la especie humana, infecciosa, aguda, extraordinariamente contagiosa y a menudo fatal (la mortalidad oscila entre el veinte y el cincuenta por ciento), causada por un ortopoxvirus que provoca un cuadro febril y erupciones cutáneas características progresivas. Se distinguen dos formas; una denominada mayor o viruela común, y una variante menor, menos grave, que se encuentra en ciertas regiones. Se denominaba «varioliación» a la inoculación de material procedente de lesiones de la viruela, en individuos sanos, para evitar que padezcan la enfermedad. Vacuna: enfermedad del ganado vacuno, caracterizada por una erupción cutánea, benigna y autolimitante, localizada en las ubres y que se transmite entre los animales por los ordeñadores, que también pueden contagiarse. En el hombre, las lesiones son pequeñas vesículas que aparecen en la zona de contacto, normalmente en los dedos y que al romperse pueden contaminar y extender la infección al resto de la mano y zonas adyacentes. Las lesiones curan sin cicatriz aparente. Se denominó «vacunación» a la administración de material procedente de lesiones de vacuna bovina a personas sanas para evitar que enfermaran de viruela. Por extensión, se denomina «vacunación» a la administración de material específico y, en ocasiones, inespecífico (adyuvante) para inducir, en una persona sana, una respuesta inmunológica que confiera protección al organismo frente a un elemento patológico.

19. Merece la pena recordar las palabras de René Dubois (*Annu. Rev. Biochem.*, 11:659-678) en el año 1942: «In the analysis of the mode of action of antibacterial agents, it may be profitable to keep in mind that susceptible bacterial species often give rise by "training" to variants endowed with great resistance to these agents. In some cases, drug resistance may be due to changes in metabolic behaviour [...] [or] may results from a change in cell permeability».

Desde el descubrimiento de la eficacia de los antibióticos en la década de 1940, una falsa sensación de seguridad ha impregnado la opinión pública: asumir, sin condicionantes, que los nuevos fármacos acabarán conquistando la enfermedad. La reemergencia de infecciones dadas por controladas, como la tuberculosis, ahora resistentes a los antibióticos, ha tambaleado el optimismo inicial. El problema no se restringe a los antibióticos; alrededor del cuarenta por ciento de los tumores humanos desarrollan resistencia a la quimioterapia. En retrospectiva, no es sorprendente que la resistencia a los fármacos se seleccione y difunda con rapidez a través de las poblaciones celulares; lo que sí es sorprendente es el fenómeno de multiresistencia: la adquisición simultánea de resistencia a diversos compuestos químicos no relacionados estructuralmente entre sí, y con los que las células nunca tuvieron contacto previo. La resistencia simultánea a una multitud de fármacos es, en gran parte, la historia de los transportadores membranares. Típicamente, cada proteína de transporte activo es muy específica para su sustrato, sea un aminoácido, un azúcar o un polipéptido. Sin embargo, los transportadores capaces de vehicular numerosas moléculas —transportadores «multifármaco»— tienen una amplia especificidad para un vasto espectro de moléculas químicamente distantes. Los transportadores multifármaco, desde *Escherichia coli* a un elefante, tienen una multiespecificidad similar, aunque no idéntica, para numerosas moléculas lipofílicas, planares, relacionadas entre sí, con frecuencia débilmente catiónicas y que presentan un peso molecular que ronda los ochocientos Da. Tales características reflejan las de muchos fármacos

biológicamente activos, por lo que no debe sorprender que los transportadores multifármaco influyan en la disponibilidad y farmacocinética de los fármacos diana. Los transportadores membranares pertenecen a un número relativamente pequeño de superfamilias proteicas. Los miembros de cada superfamilia se relacionan a través de la secuencia de aminoácidos, estructura y origen evolutivo.

La capacidad de la célula para protegerse contra xenobióticos es una función biológica esencial. Muchos organismos producen toxinas para repeler competidores ecológicos, y las plantas, que no pueden huir de los depredadores, dependen de metabolitos tóxicos para hacerse poco apetitosas. Muchos antibióticos son derivados de productos naturales bacterianos o fúngicos, y muchos fármacos anticancerosos —por ejemplo, taxol, alcaloides de la vinca— son productos naturales vegetales. Tales moléculas se intercalan en las bicapas lipídicas y perturban la función de las membranas celulares al alterar su fluidez, curvatura o la actividad de las proteínas transmembranares. Para sobrevivir a esas amenazas químicas naturales, la mayoría de los organismos han desarrollado transportadores multimolécula para evitar que aquellas moléculas tóxicas invadan la célula y para limpiar las membranas de agentes indeseables. Es por ello por lo que la resistencia a los fármacos involucra, con frecuencia, transportadores de membrana multiespecíficos. De modo similar, las enzimas designadas para degradar un determinado compuesto no pueden metabolizar moléculas no emparentadas —los mamíferos necesitan cincuenta y siete genes citocromo P450 para metabolizar una multitud de fármacos citotóxicos—. Dada la multiplicidad de entidades citotóxicas naturales con dianas diferentes, el mecanismo más simple para conseguir resistencia es utilizar la ventaja de una propiedad común a todas esas moléculas: la necesidad de atravesar la membrana celular. La mayoría del las toxinas naturales y de los fármacos sintetizados son pequeñas moléculas planares, lipofílicas, precisamente porque tienen que atravesar la bicapa lipídica para ejercer sus efectos tóxicos. Véase C. F. Higgins, «Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters», *Nature*, 2007, 446:749-757.

20. J. Robin Warren (1937), 2005: *Helicobacter – The Ease and Difficulty of a New Discovery*. En <http://nobelprize.org>; Barry J. Marshall (1951), 2005: *Helicobacter connections*. En <http://nobelprize.org>.

«El título “*Helicobacter connections*” se refiere —escribe Barry J. Marshall— a los dos ingredientes de nuestro descubrimiento. En primer lugar, fuimos capaces de asociar una nueva bacteria con la enfermedad ulcerosa péptica. En segundo lugar, pudimos comprobar que la nueva bacteria podía explicar muchos fenómenos observados por otros gastrologos durante los últimos cien años. Relacionando esta literatura con nuestras propias observaciones, fuimos capaces de confirmar nuestras hipótesis con bastante rapidez. El resultado fue la perplejidad de muchos otros investigadores por el hecho de que esa nueva bacteria fuera un peligroso patógeno y que los antibióticos supusieran la cura de la úlcera péptica. Parafraseando al historiador Daniel Boorstin: “El principal obstáculo para conocer no es la ignorancia, sino el espejismo de conocer”. Lo apropiado de esta cita es que, en el año 1982, la causa de la úlcera péptica era “archiconocida”. Las úlceras estaban causadas por una secreción excesiva de ácido secundaria a la personalidad, estrés, tabaco o una tendencia hereditaria. El éxito de la introducción de los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H2RA), cinco años antes, parecía haber confirmado esta idea, porque casi todas las úlceras curaban al reducir la acidez gástrica con los fármacos. Así, cuando se puso de manifiesto el *Helicobacter*, los médicos no lo vieron como una nueva causa de úlcera péptica, porque ese territorio ya estaba ocupado por la ilusión de conocerlo». Otras patologías como la enfermedad obsesivo-compulsiva, el cáncer de mama, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer son firmes candidatas a tener un componente infeccioso. «Aunque la úlcera péptica puede presentarse a cualquier edad —continúa Marshall—, se desarrolla típicamente en los

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

adultos, con un pico de incidencia poco más allá de los cuarenta años. Las úlceras son más frecuentes en hombres, fumadores y con antecedentes familiares. Una vez establecida, la enfermedad ulcerosa perdura durante muchos años, mostrando una tendencia impredecible hacia la cura o la recurrencia. Los estudios post mórtem indican que la úlcera péptica afecta, en algún momento de sus vidas, al diez por ciento de las personas. De acuerdo con los datos del Centro para el Control de las Enfermedades, en Atlanta GA, el coste de la úlcera péptica en Estados Unidos, en el año 1993, ascendió a seis millardos de dólares anuales [...] Ante una enfermedad de curso tan irregular, y ante la posibilidad de complicaciones graves, los enfermos aceptan un tratamiento efectivo que les proporcione el mercado, independientemente de su coste. Este tratamiento se hizo disponible con el descubrimiento de los fármacos H2RA; los primeros de ellos fueron la cimetidina (Tagamet®) y la ranitidina (Zantac®). Hasta el año 1983, la compañía Smith Kline embolsaba un millardo de dólares anuales por Tagamet. Zantac, el segundo fármaco de la clase H2RA, tenía prevista unas ventas de más de tres millardos de dólares anuales hasta finales de aquella década. La otra única manera de controlar médicamente la úlcera péptica era mediante antiácidos orales. En ambos casos, H2RA y antiácidos, las molestias reaparecían tras la retirada del fármaco, que trataba pero no curaba. La cura de la úlcera exigía la resección del tercio distal del estómago. El diez por ciento de los pacientes tratados quirúrgicamente mostraría secuelas». En el verano del año 1984, Barry Marshall ingería un cóctel enriquecido con bacterias *Helicobacter* obtenidas del estómago de un paciente con gastritis. Autoexperimentos de este tipo tienen una larga y distinguida tradición. Muchos investigadores se han expuesto a considerable riesgo personal en aras de la investigación científica. En el año 1892 el científico alemán Max von Pettenkoffer, a la edad de setenta y ocho años, escéptico de que el bacilo del cólera, recién descubierto por Robert Koch, fuera realmente la causa del cólera, degustó una bebida mezclada con el bacilo tomado de los excrementos de una víctima reciente. Su escepticismo concluyó de inmediato. En enero del año 1930, el doctor Gail Dack, de Chicago, convencido, al contrario de la opinión dominante, de que el envenenamiento alimentario podía estar causado por estafilococos, comió una porción de pastel contaminado. Marshall llevó a cabo su autoexperimento por las mismas razones que Pettenkofer y Dack: probar o rechazar la hipótesis de que una bacteria encontrada en asociación con una enfermedad fuera, de hecho, la causa de ella. Marshall desarrolló síntomas de dispepsia, vómitos y molestias abdominales y halitosis. Le practicaron una biopsia gástrica que mostró inflamación de la pared gástrica y abundantes bacterias adheridas a la superficie epitelial. La toma de antibióticos resolvió el cuadro. ¿Por qué tal conexión entre bacteria y gastritis no se había contemplado hasta entonces? Desde el desarrollo del endoscopio de fibra óptica en la década de 1960, el estómago se convirtió en la víscera más explorada del organismo. Aunque la bacteria estaba allí, los patólogos no la detectaron o la ignoraron. Cegados por el dogma de que los microorganismos no sobrevivían en el estómago, las causas de la gastritis y de la úlcera péptica se atribuyeron a explicaciones dispares. El epitelio gástrico está protegido de las secreciones corrosivas de ácido clorhídrico por una capa de moco sobre su superficie. Una úlcera o gastritis puede explicarse por una hiperproducción de ácido o un defecto de la capa de moco protectora. Dos causas importantes de úlcera péptica encajan en este modelo. En el síndrome de Zollinger-Ellison un tumor en el páncreas produce una hormona —gastrina— que induce un incremento masivo de la secreción de ácido clorhídrico por el estómago; la producción de moco, normal, es incapaz de neutralizar la tromba de ácido, con lo que se producen numerosas úlceras —solo tratables mediante la extirpación del tumor— en el tracto digestivo proximal. La segunda causa es la ingesta de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, del tipo de la aspirina, que perturban el mecanismo de producción del moco protector, con lo que la pared gástrica queda sin protección antiácida. La gran dificultad

ha sido explicar la causa de aquellas úlceras pépticas —la inmensa mayoría— que pueden explicarse sobre la base de las dos causas mencionadas. Para ellas se habían propuesto dos hipótesis —personalidad y estrés—, ambas basadas en la suposición de que la ansiedad crónica mantiene unos niveles de secreción ácida por encima del rango normal. El papel de la personalidad en la úlcera péptica puede rastrearse hasta las teorías psicoanalíticas de la enfermedad de los años 1930-1940. Mientras la teoría de la personalidad enfatizaba el conflicto interno como causa de la ansiedad crónica que conducía a un incremento de la secreción de ácido clorhídrico, la teoría del estrés incidía en factores externos. Numerosos estudios clínicos y modelos animales experimentales apoyaron la hipótesis del estrés. La úlcera péptica fue una enfermedad rara antes del inicio del siglo XX; fue muy frecuente durante los cincuenta años siguientes, y declinó su incidencia bruscamente entre los años 1960-1975. Difícil correlacionar esa ascensión y caída con cambios en la personalidad o con factores de estrés. Quedaba abierta la posibilidad de una hipótesis infecciosa. Un trabajo publicado en *Lancet*, en el año 1990, demostró sin fisuras que el *Helicobacter* era erradicado con antibióticos y que el tratamiento con estos fármacos curaba la enfermedad y eliminaba las recidivas (E. A. J. Rauws y G. N. J. Tytgat, «Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *H. pylori*», *The Lancet*, 1990, 335: 1233-1235). Cuatro años después, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos convocaron una conferencia de consenso en la que se afirmó el papel del *H. pylori* en la úlcera péptica y su participación en la gastritis (National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. «*Helicobacter Pylori* in Peptic Ulcer Disease», 7 y 9 de febrero de 1994).

21. Los retrovirus contienen genomas de ARN en sus partículas virales, pero se replican vía síntesis de un provirus de ADN que se integra en el ADN cromosómico de la célula infectada. La copia de ADN del ARN viral se sintetiza mediante la intervención de la enzima viral transcriptasa inversa —una ADN polimerasa que utiliza ARN como molde.

22. «Pneumocystis pneumonia – Los Angeles», *Morb. Mort. Wkly. Rep.*, 1981, 30:250-252; «Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men – New York City and California», *Morb. Mort. Wkly. Rep.*, 1981, 30:305-308.

23. M. S. Gottlieb, R. Schroff, H. M. Schanker, J. D. Weisman, P. T. Fan, R. A. Wolf y A. Saxon, «*Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency», *The New England Journal of Medicine*, 1981, 305 (24):1425-1431; H. Masur, M. A. Michelis, J. B. Greene, I. Onorato, R. A. Stouwe, R. S. Holzman, G. Wormser, L. Brettman, M. Lange, H. W. Murray y S. Cunningham-Rundles, «An outbreak of community-acquired *pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction», *The New England Journal of Medicine*, 1981, 305 (24):1431-1438.

24. R. C. Gallo y L. Montagnier, «Perspective – Retrospective: The discovery of HIV as the cause of AIDS», *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349 (24):2283-2285.

25. Anthony S. Fauci, «HIV Special – Commentary. HIV and AIDS: 20 years of science», *Nature*, 2003, *Medicine*, 9 (7):839-843.

26. J. Stebbing, B. Gazzard y D. C. Douek, «Mechanisms of disease: Where does HIV live?», *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350 (18):1872-1880.

27. F. Clavel y A. J. Hance, «Medical progress: HIV drug resistance», *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350 (10):1023-1035.

28. UNAIDS. 2007 AIDS Epidemic Update. En <http://www.unaids.org/en/>.

29. A. S. Fauci, F. Barré-Sinoussi, M. Pope, A. T. Haase, M. Stevenson, N. L. Letvin, B. D. Walker, R. J. Pomerantz, D. L. Horn, A. J. McMichael, T. Hanke, R. O. Valdiserri, L. L. Ogden, E. McCray y R. A. Weiss, «20 years of HIV science», *Nature Medicine*, 2003, 9 (7: HIV Special):839-891.

30. Los «nuevos virus» emergen utilizando varias estrategias. En primer lugar, pueden modificar su comportamiento e incrementar su virulencia como consecuencia de un cambio evolutivo en su material genético. El cambio puede deberse a mutaciones concretas, a reorganizaciones en el genoma o a recombinaciones génicas. Estudios en el laboratorio demuestran que un «virus nuevo» creado por tales mecanismos puede resultar mucho más potente que los virus parentales. Por ejemplo, un virus del ratón, el virus LC, un arenavirus como el virus Lassa humano, muestra su genoma de ARN dividido en dos piezas; las diferentes cepas del virus LC se denominan Armstrong, Traub y WE, en honor a sus descubridores (Charles Armstrong y Eris Traub) o al lugar de su aislamiento (*Walter and Eliza Hall Institute of Research*, Australia); ninguna de las cepas es patógena cuando se inyecta en un ratón joven. Sin embargo, si se recombinan las piezas de ARN entre las tres cepas, se fabrican nuevos virus mortales para el ratón. La contrapartida humana la representa el virus de la gripe, que es capaz de integrar genes de aves y de cerdos, produciéndose nuevas cepas causantes de nuevas pandemias de la enfermedad. De hecho, todas las cepas causantes de las grandes pandemias de gripe, incluida la denominada española del año 1928, proceden de extremo Oriente; ello es así porque la modalidad de producción pecuaria intensiva de aves y de cerdos ofrece las condiciones óptimas para un verdadero laboratorio natural, lo que favorece la recombinación génica del virus de la gripe, virus que tiene a esas especies como sus principales reservorios. Otro mecanismo de aparición de un nuevo virus es que sus huéspedes incrementen su susceptibilidad a los efectos patógenos del virus, lo que puede ocurrir a través de cambios en los patrones de comportamiento o en las relaciones sociales (drogodependencia y hábitos sexuales en el caso del sida), o mediante un debilitamiento del sistema inmunológico —por ejemplo, administración de fármacos inmunosupresores—. Una tercera estrategia de emergencia viral se da cuando una población incrementa el contacto o la exposición a reservorios animales o a vectores involucrados en el ciclo vital del virus —por ejemplo, anegación de tierras por construcción de grandes presas que desplazan los animales-reservorios hacia el hábitat humano y que crean condiciones ambientales que favorecen el crecimiento de vectores, como en el caso de la fiebre del valle del Rift—. La mejora en la capacidad de identificación y clasificación, de la mano del avance tecnológico, es otra vía de aparición de nuevos virus (así, la clasificación largamente mantenida de los virus de la hepatitis en A, B y no A-no B, se ha complicado con las nuevas técnicas de identificación por clonaje: virus A, B, C, ..., G). El último mecanismo propuesto es su completo desconocimiento. Por ejemplo, un reciente brote de virus Ébola en Zaire, que afectó a trescientas dieciséis personas, doscientas cuarenta y cuatro de las cuales murieron, fue rastreado hasta el caso «índex» o inicial; tras exhaustivos estudios epidemiológicos, se desconoce cómo se infectó ese primer paciente. En febrero de 1996 trece individuos murieron en Gabón por virus de Ébola tras ingerir carne de chimpancé. Se desconoce cómo el mono adquirió el virus. Junto con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), responsable del sida, los virus Lassa, Ébola y Hanta son los más conocidos de los emergentes. El virus Nilo-Occidental, endémico en África y que ocasionalmente se manifiesta en Rusia, causante de un brote epidémico de encefalitis en Nueva York —verano del año 1999—, ha sido el último virus emergente en Estados Unidos. Véase «Emerging Infectious Diseases», www.cdc.gov/ncidod/EID.

31. La transmisión yatrogénica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob fue identificada en el año 1974, en la autopsia de un paciente de cincuenta y cinco años de edad a quien se había practicado un injerto de córnea dieciocho meses antes. La autopsia del donante también descubrió que padecía la enfermedad. Desde entonces se han publicado otros casos: utilización de instrumental neuroquirúrgico esterilizado incorrectamente —el prión tiene especial afinidad por los metales—; ECJ asociada a la administración de hormona humana

del crecimiento extraída de la hipófisis de pacientes con la enfermedad y empleo de injertos de dura madre contaminados.

32. La EEB captó la atención mundial por su impacto sobre la industria pecuaria y el comercio internacional y, más importante, por las fuertes evidencias que indicaban su transmisión a humanos en los que provocaba una forma variante de la ECJ. La nueva forma, «variante», se distingue de la enfermedad clásica porque la edad media de los pacientes es mucho menor —el cincuenta por ciento de los pacientes con vEJC fallece antes de los treinta años de edad, frente a los casi setenta años de edad de la forma clásica no yatrogénica—, por la prevalencia de sintomatología psiquiátrica sobre los signos neurológicos y por los hallazgos electroencefalográficos —más complejos en la forma clásica— y los hallazgos —signo pulvinar— en la imagen mediante resonancia magnética, que son patognomónicos de la vEJC. En cualquier caso, el diagnóstico de confirmación de la vEJC requiere la comprobación histopatológica e inmunológica. Véase E. D. Belay y L. B. Schonberger, «The public health impact of prion disease», *Annual Review of Public Health*, 2005, 26:191-212.

33. S. B. Prusiner, «Prions», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 95, noviembre de 1998.

34. La aplicación de las herramientas de la genética molecular a los estudios epidemiológicos —epidemiología molecular— ha proporcionado información relevante. Entre la gente infectada con *M. tuberculosis*, solo el cinco por ciento desarrollará una tuberculosis primaria activa; manifestarán la enfermedad a los pocos años de la infección. El noventa por ciento, aunque infectada, nunca desarrollará la enfermedad, condición denominada tuberculosis latente. Y el cinco por ciento de los infectados, aunque asintomáticos durante décadas, acabarán por manifestar la enfermedad: reactivación tuberculosa. El análisis de la «huella dactilar» del ADN bacteriano procedente de nuevos casos de tuberculosis en países desarrollados señala que el treinta por ciento de ellos se deben a una transmisión reciente; la misma herramienta indicó la susceptibilidad a la tuberculosis de los enfermos de sida. El brote epidémico de la ciudad de Nueva York mostró lo devastadora que puede ser la combinación tuberculosis-sida; y también que, en esos casos, el *M. tuberculosis* presenta multirresistencia a los fármacos (*multi-drug-resistant* [MDR] *strain*). Una cepa es MDR si es resistente, al menos, a isoniazida y a rifampicina. La cepa MDR aislada, denominada W, es resistente a todos los fármacos antituberculosos de primera generación —isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida— y, también, a uno de segunda generación, kanamicina. Ello hace que la tuberculosis sea una de las principales enfermedades infecciosas todavía mortales y la primera causa de mortalidad entre mujeres en edad fértil. Cerca de dos mil millones de personas están infectadas por el *M. tuberculosis*, y cada año mueren cerca de tres millones por la enfermedad, sobre todo en los países en vías de desarrollo, que son los que soportan el mayor peso de esta patología.

35. D. Butler, «News feature: What difference does a genome make?», *Nature*, 2001, 419:426-428.

36. Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922), biólogo, nacido en la capital francesa, fue enviado a Argelia por el ejército de su país para investigar las causas del mal. En noviembre de 1880, mientras estudiaba la sangre de un soldado que había sufrido recaída de paludismo, el científico detectó que, a diferencia de los corpúsculos en forma de media luna vistos en una muestra anterior del mismo paciente, en esa ocasión se trataba de cuerpos esferoidales que, para su sorpresa, se movían de manera independiente en la sangre. Según escribió luego Laveran: «En la periferia de ese cuerpo había una serie de filamentos finos y transparentes que se movían muy rápido y que, indiscutiblemente, tenían vida». Lo que Laveran vio fue, en realidad, el parásito del paludismo, que, más que una bacteria, era un protozooario en la segunda fase de su ciclo reproductivo asexual. El animal unicelular vivía en

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

los corpúsculos rojos de la sangre, y los colegas de Laveran no dieron, en principio, crédito a su existencia. El hallazgo tardó cinco años en ser reconocido; hasta entonces prevaleció la teoría bacteriana de la infección por paludismo. Después de esto tuvieron que transcurrir diez años para que otro misterio se resolviera por un médico con entrenamiento deficiente en cuestiones de investigación.

37. Ronald Ross (1857-1932), nacido en Almora (India, 1857). Aunque manifestó vocación por la carrera literaria, estudió Medicina en Inglaterra por complacer a su padre. Como médico, formó parte de un grupo destinado a prestar servicio en su país natal, en el año 1881. Después de una década de ejercicio indiferente de la medicina y de sufrir frustraciones literarias, Ross comenzó a manifestar interés por la forma en que era transmitido el paludismo. En una visita a Inglaterra, en 1894, un médico que compartía con él la teoría de que el paludismo se transmitía de una persona infectada a otra sana por mediación de los mosquitos, le enseñó una muestra del protozoario transmisor. Aunque muy por detrás de la comunidad científica en lo relativo a sus conocimientos sobre la preparación de placas y las clasificaciones de los hematíes, Ross examinó una tras otra las diferentes especies de mosquitos. Él mismo los crió para asegurarse de que estaban libres de paludismo; les ofreció sangre de individuos enfermos y les practicó la disección para analizar la condición de sus estómagos. Al cabo de dos años, halló la primera evidencia. Así, en 1897 pudo demostrar que la hembra del mosquito del género *Anopheles* es el huésped y el transmisor por su picadura del parásito palúdico de Laveran, y descubrió el alojamiento de este en las paredes estomacales del insecto. En 1898 probó que las esporas se concentran en las glándulas salivares del mosquito, con lo que allanó el camino para que las autoridades sanitarias pudieran dominar el mal, que en aquel tiempo era el causante de un millón y medio de muertes anuales solamente en la India. Cinco años después, en 1902, Ross fue recompensado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina «por su trabajo sobre la malaria, con el que ha demostrado cómo el parásito penetra en el organismo y, con ello, ha sentado las bases para proseguir la investigación de esa enfermedad y de los métodos para combatirla». Por su parte, Laveran fue galardonado en el año 1907 «en reconocimiento de su trabajo sobre el papel jugado por los protozoos como causa de enfermedades».

38. K. S. Aultman, M. Gottlieb, M. Y. Giovanni y A. S. Fauci, «*Anopheles gambiae* genome: completing the malaria triad», *Science*, 2002, 298:13; B. R. Jasni, O. M. Smith, L. Roberts y M. Enserink (eds.), «Taking a genomic bite of the malaria mosquito», *Science*, 2002, 298:77-128.

39. Como la quinina, la artemisinina es un remedio ancestral. Sin embargo, como fármaco de primera línea en el tratamiento de la malaria, es un subproducto de la guerra del Vietnam. El descubrimiento casual en unas excavaciones realizadas en el sur de China de una receta datada aproximadamente en el año 170 a. C. contribuyó al desenlace de aquel conflicto. La receta se refería al empleo del ingrediente activo de la *Artemisa annua* como un remedio contra las fiebres. Las tropas norteamericanas aventajaban al Vietcong en la prevención de la malaria; ello, con un nuevo fármaco: mefloquina. El ejército norvietnamita revertió la situación cuando comenzó a dispensar extractos de qinghao' —nombre común de la planta en China— entre sus miembros. Las plantaciones de *Artemisa annua* se iniciaron en los alrededores de Hanoi y, en los primeros años de la década de 1990, se disponía en Vietnam de un polvo conocido como artemisinina. Diversos estudios mostraron la eficacia del producto en el noventa y siete por ciento de los casos de infecciones de malaria *Falciparum* tratados. En el mes de mayo de 2004, la Organización Mundial de la Salud dio luz verde a tal droga milagrosa; se distribuyeron un millón de dosis de artemisinina y se canceló la dispensación de otras medicaciones ineficaces. Pero el viejo problema del tratamiento de la malaria ha consistido en la obstinación del parásito para desarrollar inmunidad a todos

y cada uno de los fármacos que han llegado al mercado. Pasó con la cloroquina en la década de 1960; con la combinación sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar®) en los setenta y con la mefloquina (Lariam®) en los noventa. Y ha vuelto a pasar con la artemisinina: el tratamiento basado exclusivamente en la artemisinina acelera la aparición de resistencias a ese producto en los parásitos causantes de la enfermedad. En cambio, cuando este producto se utiliza correctamente en combinación con otros antimaláricos sintéticos —Tratamientos Combinados de Artemisina, TCA—, la eficacia del compuesto en la curación del paludismo no complicado alcanza casi el noventa y cinco por ciento, y el parásito difícilmente se vuelve resistente al fármaco.

Mientras que los investigadores debaten sobre cómo el genoma del *P. falciparum* debe orientar sus prioridades, otras iniciativas —comenta Declan Butier— intentan abordar el verdadero cuello de botella: la dificultad de poner en el mercado candidatos prometedores a fármacos o a vacunas, que deben ser contemplados como oportunidades comerciales bajo las leyes usuales de la industria farmacéutica. Por ejemplo, en el año 1988 se lanzó la Geneva-based Medicines for Malaria Venture (MMV) para activar el descubrimiento y desarrollo de nuevas familias de fármacos antipalúdicos. Por su parte, en el año 1999, la filantropía de la familia Gates —Bill and Melinda Gates Foundation— puso en marcha la Malaria Vaccine Initiative, que hace por las vacunas lo que la MMV por los fármacos.

Por su parte, los insectos transmisores son vehículos eficaces del parásito, pero también el talón de Aquiles del ciclo de transmisión del plasmodio. Fueron los esfuerzos para controlar al vector lo que casi logra erradicar la enfermedad a mediados del siglo pasado en las Américas, la India y Asia; incluso en África, donde la transmisión es más intensa, el control del vector redujo el peso de la malaria. El programa de erradicación de la OMS se vio interrumpido, entre otras razones, por problemas —toxicidad y resistencia del mosquito— con los insecticidas. La atracción —odorantes, CO₂, vapor de agua, calor— y captura y destrucción del mosquito, la utilización de repelentes e insecticidas y la protección mecánica a las picaduras, son las medidas habituales y eficaces. La secuenciación del genoma del *Anopheles gambiae* permite señalar los puntos débiles del vector, y junto con los genomas del parásito y del huésped ofrece un amplio marco de actuación para diseñar estrategias que interrumpan el ciclo del primero.

40. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) Multilateral Initiative on Malaria (MIM). En <http://www.who.int/tdr/diseases/malaria/mim.htm>.

41. Véase L. A. Cole, *The Eleventh Plague. The Politics of Biological and Chemical Warfare*. WH Freeman and Co., Nueva York, 1997; J. Guillemin, «Science & Society: Scientists and the history of biological weapons», *EMBO Reports*, 2006, 7: S 45-S 49; A. G. Robertson, «From Asp to allegations: Biological warfare in history», *Military Medicine*, agosto de 1995, vol. 160, n.º 8.

6. LA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI: UNA AMENAZA NO MICROBIANA

1. Véase M. Serrano Ríos, J. F. Caro, R. Carraro y J. A. Gutiérrez Fuentes, *The Metabolic Syndrome at the Beginning of the XXIst Century: A Genetic and Molecular Approach*. Elsevier-Fundación Lilly, Madrid, 2005.

2. Véase D. Nath, M.-T. Heemels y L. Anson, L. (eds.), «Nature insight: Obesity and diabetes», *Nature*, 2006, 444:839-887. Reúne siete artículos: S. E., Kahn *et al.*, «Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes», 840-846; E. D. Rosen *et al.*, «Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis», 847-853; K. G. Murphy *et al.*, «Gut hormones and the regulation of energy homeostasis», 854-859;

G. S., «Hotamisligil, Inflammation and metabolic disorders», 860-867; L. Guarente, «Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome», 868-874; L. F. van Gall *et al.*, «Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease», 875-880; J. P. Després *et al.*, «Abdominal obesity and metabolic syndrome», 881-817.

3. D. M. Muoio y C. B. Newgard, «Obesity-related derangements in metabolic regulation», *Annu. Rev. Biochem.*, 2006, 75:367-401.

4. M. A. Lazar, «Viewpoint: How obesity causes diabetes: not a tall tale», *Science*, 2005, 307: 373-375.

5. D. W. Haslam, «Seminar: Obesity», *The Lancet*, 2005, 366:1197-1209.

6. C. N. Hales y D. J. P. Barker, «The thrifty phenotype hypothesis», *Br. Med. Bull.*, 2001, 60:5-20; J. Rennie (ed. -chief), «Feast and famine. The global paradox of obesity and malnutrition», *Sci. Am.*, 2007, número especial: «Diet, health and the food supply», 297 (3):6, 30-87.

7. Contenido en colesterol (mg/100 g de producto comestible del producto): sesos: 2.200; paté: 550; huevo de gallina: 500; hígado: 330-370; mayonesa comercial: 260; mantequilla: 230; calamar: 127-222; marisco: 100-200; nata: 150; leche en polvo entera: 120; pollo, gallina, pescadilla: 110; sardina: 100; quesos: 80-100; cordero: 78; chocolate con leche: 74; carne de cerdo, salchicha fresca: 72; cabrito, morcilla: 70.

8. Arteriosclerosis —palabra acuñada por Johann F. Lobstein (1777-1835) en el año 1833—: grupo de enfermedades caracterizadas por engrosamiento y pérdida de elasticidad de segmentos de las paredes arteriales. Se consideran tres formas distintas: arteriolosclerosis, enfermedad de Mönckeberg y aterosclerosis. La primera forma, también denominada esclerosis arteriolar, se refiere a la afectación de las arteriolas —arterias terminales previas a la red capilar, cuya capa media tiene, solo, una o dos capas de fibras musculares lisas—; es una complicación frecuente de la hipertensión crónica. Enfermedad de Mönckeberg —Johann G Mönckeberg (1877-1925), patólogo alemán—: esclerosis arterial periférica, especialmente de los miembros inferiores de personas mayores, con depósito de calcio en la capa media pero sin apenas estenosis de la luz arterial. Aterosclerosis: arteriosclerosis caracterizada por depósitos de lípidos en la íntima de las arterias de gran y medio tamaño, que provoca estenosis del vaso; es la forma más común de arteriosclerosis.

9. Caleb H. Parry (1755-1822), médico inglés, también tiene en su haber la primera descripción, en 1786, del bocio tóxico, conocido como enfermedad de Graves (Robert J. Graves, 1797-1853) en el mundo anglosajón y como enfermedad de Basedow (Karl A. von Basedow, 1799-1854) en el resto de Europa.

10. Rudolf Ludwig Carl Virchow. Fundador de la anatomía patológica macro y microscópica. Sus investigaciones pioneras en este campo le llevaron a formular una «patología celular» que tomó como punto de partida su aforismo universal «*Omnis cellula e cellula*» (toda célula proviene de otra preexistente), que constituye el principio fundamental de la citogénesis. Con él, la medicina se convierte definitivamente en una ciencia basada en la observación y experimentación, y abandona por obsoletos los planteamientos neohumoralistas (teoría de la crisis sanguínea) de su contemporáneo Carl von Rokitansky. Virchow se doctoró en Medicina en 1843. En 1856 le encargaron la dirección del primer instituto de patología en Berlín, siendo uno de sus ayudantes Felix Hoppe-Seyler, a la sazón director del laboratorio de química concebido como apoyo a la patología. En 1858 ganó la cátedra de patología de la Universidad Humboldt de Berlín. Este mismo año, Virchow publicó su influyente obra *Die Cellularpathologie (Patología celular)*, que supuso una revolución paradigmática en el seno de la comunidad científica internacional y, de manea singular, en la patología y medicina modernas. Virchow no aceptó la teoría microbiana de Pasteur. Al final de su vida se consagró a la antropología y las excavaciones arqueológicas. Colaboró en la famo-

sa excavación de Troya que organizó su amigo, el prestigioso arqueólogo Heinrich Schliemann. Comprometido con la política de su tiempo y de su país, sus ideales liberales le obligaron a tomar parte activa en las mejoras sociales; propugnó una constitución y una democracia, el autogobierno y una reforma fiscal, y abogó por desterrar el feudalismo anquilosado y atávico. En 1880, fue elegido al Reichstag alemán, donde destacó por su oposición frontal al canciller Bismarck.

11. Por su descubrimiento de la capacidad aterogénica del colesterol ingerido, Anichkov fue recompensado con una beca de la Academia Imperial Militar de Medicina, para desplazarse a Alemania. En febrero de 1913 arribó a Estrasburgo para trabajar en el laboratorio del patólogo austriaco Hans Chiari (1851-1916). En un par de meses Anichkov se trasladó a Friburgo para instalarse en el laboratorio de Ludwig Aschoff, considerado en ese momento el más afamado de los patólogos alemanes; allí coincidían prestigiosos investigadores de todo el mundo, incluidos algunos ya consagrados, como Carl von Sternberg (1872-1935), el austriaco que, en el año 1898, describió las células —células de Reed-Sternberg— características de las lesiones de la enfermedad de Hodgkin. Ello significa que Anichkov trabajó en el ambiente científico más avanzado del momento. Durante su estancia en Alemania describió el «colesterinesterfagocito», hoy conocido como célula espumosa, un componente característico de las lesiones ateromatosas. También señaló a las células musculares lisas, a los macrófagos y a los linfocitos como integrantes destacados de esas lesiones. Cuando estalló la Gran Guerra —agosto de 1914—, fue detenido por su nacionalidad rusa. Gracias a la ayuda personal de Aschoff escapó y retornó a San Petersburgo. En 1920 fue nombrado director del departamento de Fisiopatología de la Academia Militar de Medicina, un puesto que ocupó hasta el año 1939, cuando pasó a dirigir el departamento de Anatomía patológica de aquella institución. Durante aquellos años recorrió Europa y Japón para exponer sus trabajos sobre aterosclerosis. Amplió su campo de estudio a las enfermedades infecciosas, a la cicatrización y al sistema reticuloendotelial. En 1939 fue elegido miembro de la Academia de Ciencias de la URSS, la organización científica más prestigiosa de su país, de la que fue director en el periodo 1946-1953, y en 1945 alcanzó el máximo rango en el cuerpo médico del ejército. Falleció en 1964 a causa de un infarto del miocardio. Durante su etapa de formación en la Academia Militar de Medicina de San Petersburgo fue discípulo de Alexander Maximow (1874-1928) quien, cuando estalló la revolución bolchevique, se trasladó a Estados Unidos y pasó a ocupar una cátedra de Patología en la Universidad de Chicago. Durante la década de 1920, Maximow intentó que su antiguo discípulo visitara Chicago; Anichkov nunca logró autorización para atender aquella invitación. Friedman y Friedland escriben que en 1917 Anichkov se afilió al partido bolchevique; llegó a ser hombre de confianza y amigo de Stalin y se mostró un disciplinado comunista hasta el final de sus días. Por el contrario, un artículo coescrito por un nieto del personaje rechaza tajantemente dicha adscripción.

12. El reconocimiento por parte de la comunidad científica del descubrimiento de Anichkov fue muy lento, a lo que se atribuyen varias causas. La primera es que no logró inducir aterosclerosis ni en la rata ni en el perro, especies omnívoras como el hombre; si hubiera conseguido inducir lesiones ateroescleróticas manipulando la dieta de herbívoros y de omnívoros, las dudas sobre el papel del colesterol de la dieta en la aterosclerosis humana se hubieran desvanecido. Pasaron treinta años hasta que Alfred Steiner y Forrest E. Kendall (1899-1987) demostraron la vulnerabilidad del perro. La segunda razón fue que ningún investigador «occidental» de primera línea estaba realmente interesado en la etiología o en la patogenia de la aterosclerosis aórtica o coronaria. Ante un «ataque cardíaco», el diagnóstico de aterosclerosis coronaria fue una rareza clínica hasta mediada la década de los años veinte del pasado siglo, época en la que el electrocardiograma entró de lleno en la práctica

clínica. Otra razón importante fue que, en la época anterior y posterior a la Segunda Guerra Mundial, la ciencia se desarrolló principalmente en los países situados fuera del denominado por Winston Churchill «telón de acero», existiendo desconfianza y descrédito hacia la de los países de «detrás del telón». Otro aspecto a considerar es que Anichkov publicó muy pocos trabajos científicos y todos en ruso, con lo que el acceso a los resultados de su investigación estuvo seriamente restringido. La única publicación en inglés fue una colaboración suya para el libro de E. V. Cowdry, *Arteriosclerosis: A Survey of the Problem*, publicado en 1933. Sería A. L. Myasnikov quien, en 1958, y a través de una revista norteamericana, daría difusión a la escuela experimental rusa sobre aterosclerosis —Alexander L. Myasnikov (1899-1965), «Influence of some factors on development of experimental cholesterol atherosclerosis», *Circulation – Journal of the American Heart Association*, enero de 1958, 17:99-113—. «Este trabajo es una breve exposición de los trabajos de investigación llevados a cabo por mis asociados en el Instituto de Terapia de la Academia de Ciencias Médicas en Moscú. El propósito de esos estudios fue observar la influencia de diferentes factores sobre el desarrollo de aterosclerosis experimental producida mediante la alimentación de conejos con colesterol, de acuerdo con el método de N. N. Anichkov [...] Este trabajo ha sido enviado por sugerencia del doctor Irving S. Wright, quien tuvo acceso al trabajo del profesor Myasnikov durante una visita a Moscú en octubre de 1956». Véase I. E. Konstantinov, N. Mejevoi y N. M. Anichkov, «Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis», *Tex. Heart. Inst. J.*, 2006, 33(4):417-423; A. B. Valenzuela y N. T. Morgado, «Breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares», *Rev. Chil. Nutr.*, 2006, 33 (2):130-134.

13. La Sociedad Médica de Massachusetts fue creada por la Comunidad del Estado en 1781, pocos días después de la euforia de la batalla de Yorktown, como una asociación profesional de médicos. Los catorce miembros fundadores imaginaron una sociedad comprometida con la publicación y distribución de revistas y periódicos dedicados, principalmente, a la ciencia y a la práctica de la medicina y al desarrollo de programas educativos. En 1812 John Collins Warren, uno de los fundadores, que llegaría a ser presidente de la Sociedad Médica, puso en marcha la revista *The New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Science*. En 1828 se fusionó con la publicación *Medical Intelligencer*, fundada en 1823. De ello surgió el semanario *Boston Medical and Surgical Journal*, que, en 1914, se convertiría en el órgano oficial de la Sociedad Médica. En 1928 la revista fue rebautizada con su denominación actual: *The New England Journal of Medicine*. *The New England* —o *NEJM*.— es la publicación de mayor prestigio en el ámbito de la medicina.

14. John William Gofman (1918-2007) es el ejemplo paradigmático de aquellas personas excepcionales que brillan en campos en principio dispares y, con ello, son capaces de aplicar métodos e ideas en un proceso de mestizaje enriquecedor. En sus comienzos estuvo bajo la influencia de dos gigantes; ambos, premios Nobel: Ernest O. Lawrence (1901-1958), inventor del ciclotrón, galardonado en 1938 con el de Física, y Glenn T. Seaborg, que, utilizando ese ciclotrón, creó diez elementos transuránicos, por lo que recibió el premio Nobel de Química en 1951. Mientras realizaba su tesis doctoral en la Universidad de California, en Berkeley, Gofman codescubrió el protactinio ²³², el uranio ²³², el protactinio ²³³ y el uranio ²³³, y demostró la fisionabilidad, lenta y rápida, de los neutrones de uranio ²³³. Tras concluir su tesis en el año 1943, trabajó en la química del plutonio y se incorporó al Proyecto Manhattan. Allí, a instancias de J. Robert Oppenheimer, Gofman y Robert Connik optimizaron el método de obtención de plutonio a partir de acetato de uranilo. En 1946 concluyó sus estudios de Medicina e, inmediatamente después, abordó la etiopatogenia de la «enfermedad de las arterias coronarias». Su equipo desarrolló técnicas de ultra-

centrifugación que permitieron separar LDL y HDL. También demostró que la LDL representa un factor de riesgo de enfermedad coronaria. Durante los años 1963-1965 dirigió el laboratorio de Biomedicina del Laboratorio Nacional «Lawrence Livermore», en California, que dependía de la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos, donde organizó los mecanismos de evaluación de los efectos sobre la salud de todo tipo de actividad nuclear. Se involucró de manera personal en el estudio de la relación entre cáncer, cromosomas y radiación, particularmente en el análisis de la incidencia de cáncer de mama tras múltiples fluoroscopias y en los casos de las supervivientes de Hiroshima y de Nagasaki. En 1973 retornó a Berkeley —catedrático de Biología Molecular y Celular y profesor asociado al departamento de Medicina—, donde permaneció hasta su jubilación. En 1992 recibió el premio a los Derechos Humanos, de la Fundación pro-Derechos Humanos de Estocolmo, por su trabajo pionero sobre los efectos de la exposición a la radiación de baja intensidad sobre la salud. En 1993 fue elegido conferenciante honorario para el Congreso de la Sociedad Americana del Corazón, en reconocimiento a su trabajo sobre la aterosclerosis. Murió en agosto de 2007.

15. Centrifugación: operación de separación de líquidos de diferente densidad en una emulsión, o de líquidos y sólidos en una suspensión, por acción de una fuerza centrífuga, con lo que dicha separación se consigue en un periodo de tiempo mucho más corto que empleando exclusivamente las fuerzas gravitatorias. Ultracentrifugación: centrifugación en la que el campo centrífugo es de unas cien mil veces el campo gravitatorio, lográndose la sedimentación de moléculas de proteínas, polímeros y otras partículas de pequeño tamaño, que no lo hacen por simple centrifugación. Resulta especialmente útil para la determinación de pesos moleculares, así como para la del tamaño medio y la distribución de tamaños de los conjuntos de partículas.

16. Electroforesis: método de fraccionamiento molecular basado en diferencias de movilidad en un campo eléctrico, que es función de la carga de la molécula. Cromatografía: método de separación de los componentes de una muestra por distribución entre dos fases, una estacionaria y otra móvil. La fase estacionaria puede ser un sólido, un líquido sobre un soporte sólido o un gel; y la móvil, un líquido o un gas. De la variación de estas fases resulta una colección de procedimientos cromatográficos: sobre papel, en fase de vapor, en capa fina, de cambio de ión, de afinidad, de penetrabilidad, de reparto, etc.

17. De forma paralela pero independiente de los estudios de Gofman, Lawrence Kinsell¹⁸, un médico clínico californiano, descubrió en 1952 que la alimentación con vegetales, asociada a una disminución de la ingesta de productos animales, producía en los humanos una disminución del colesterol plasmático, particularmente del colesterol-LDL. Este estudio fue confirmado posteriormente por otro grupo de investigadores encabezados por Edwards H. Ahrens, quien, además, demostró que el consumo de grasas insaturadas facilitaba la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol en humanos. La importancia de la grasa insaturada en la protección contra la aterosclerosis había sido sugerida en el año 1941 por I. Snapper, al contrastar las dietas y la incidencia de lesiones vasculares en Holanda y en el norte de China.

Las pruebas más convincentes sobre la importancia de la dieta en la génesis de la aterosclerosis fueron el estudio de P. H. Loeber, en el año 1953, sobre la severidad de la infiltración grasa de las arterias coronarias desde el nacimiento hasta la vejez, y el informe del Instituto de patología de las Fuerzas Armadas estadounidenses sobre el estudio anatomopatológico de las arterias de jóvenes sanos muertos en combate en Corea. Los datos de Loeber mostraron que los mayores cambios en la infiltración de la íntima ocurren durante el primer año de vida y, luego, entre los quince y los treinta años. El material de Corea mostró ateromas groseramente visibles en el cincuenta por ciento de las autopsias.

El reconocimiento al trabajo pionero de Anichkov llegó finalmente en 1958, a través de un artículo publicado por William Dock¹⁹, quien en aquella época era el director del departamento de Patología de la facultad de Medicina de la Universidad de Stanford. No fue la comunicación de un trabajo de investigación científica, sino un editorial que reivindicaba el olvidado trabajo original de Anichkov: «El año 1958 conmemora el quincuagésimo aniversario del primer estudio experimental con éxito de la arteriosclerosis, el mayor depredador de nuestro siglo —iniciaba Dock su editorial— [...] Wesselkin y Chalator demostraron que dietas ricas en colesterol provocaban depósitos de colesterol en los tejidos. N. N. Anichkov y Chalator, en 1914, produjeron lesiones añadiendo colesterol puro a la dieta del conejo. Anichkov se adelantó en sugerir el hecho de que la hipertensión y otros factores aceleraban las lesiones vasculares [...] Su escuela ha hecho importantes contribuciones en la última década, recientemente resumidas en inglés por Myasnikov¹²... La idea de que esa enfermedad fatal podría deberse al exceso de comer “cosas buenas” fue revolucionaria. El trabajo pionero de Anichkov puede compararse al de Harvey sobre la circulación de la sangre y al de Lavoisier sobre la respiración».

18. Lamentablemente el desenlace de los estudios de Kinsell fue dramático. Trabajaba en un hospital del condado de Alameda, California, cuya disponibilidad de camas y de recursos para sus estudios nutricionales era muy limitada. Diariamente recibía el asedio y la crítica de sus colegas por la utilización «inútil» de camas de uso clínico en sus estudios. Fue recriminado por la dirección del hospital. Deprimido por la situación, cierto día de 1953 Kinsell llamó a su secretaria para que acudiera a su casa; al llegar, encontró un espectáculo desolador, Kinsell y su esposa se habían suicidado ingiriendo cianuro. Probablemente debido a este trágico final, nadie recuerda a Kinsell como el primero que asoció el consumo de grasas insaturadas con la reducción del colesterol plasmático.

19. Constance Shame, «Research in arteriosclerosis – The first fifty years», *Annals of Internal Medicine*, 1958, 49 (3):699-705. «Eminente médico, científico, filósofo y maestro [...] Con la perspicacia de William Osler, el compromiso de servicio de Albert Schweitzer, la versatilidad poética de William Shakespeare y la chispa de Bob Hope, William Dock (1898-1990) hacía de la visita clínica algo fascinante [...] “Tenemos que enseñar a los pacientes a vivir con sus enfermedades, y todos los médicos, sin son médicos, son maestros”».

20. Tras su graduación en Medicina, Donald Sharp «Don» Fredrickson (1924-2002) realizó el programa de internado-residencia en Medicina interna en el Hospital Peter Bent Brigham —uno de los hospitales de la Universidad de Harvard—, en Boston; allí invirtió un año en el laboratorio de lípidos del Hospital General de Massachusetts, también de la Universidad. En 1953 se trasladó al Instituto Nacional de Cardiología, integrante de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH, en Bethesda), que fue su casa científica durante la mayor parte de su carrera. Durante años trabajó en el laboratorio de Christian Anfinsen, un químico de proteínas y futuro premio Nobel —de Química, 1972 «por su trabajo sobre ribonucleasa, especialmente en relación con la conexión entre la secuencia de aminoácidos y la conformación biológicamente activa»—. Don se dedicó inicialmente al metabolismo del colesterol; luego se interesó en la estructura y el metabolismo de las lipoproteínas del plasma y su papel en el transporte lipídico. En el año 1960, con John Stanbury y James Wyngaarden, editó *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, un clásico que, en la actualidad, y con el título *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, es una obra en cuatro volúmenes que va por la octava edición. En 1973, a los cuarenta y ocho años de edad, fue elegido miembro del Instituto de Medicina y de la Academia Nacional de Ciencias. Entre 1961 y 1975 fue el fisiólogo más citado en todo el mundo. Este último año fue nombrado director general de los Institutos Nacionales de Salud. Su mandato coincidió, de pleno, con la controversia suscitada por la recién descubierta herramienta del

ADN recombinante. No salió mal parado —supo hacer valer la autoridad científica e independencia de los NIH—, pero presentó su dimisión en 1981. Pocos años después asumió la presidencia de la prestigiosa Fundación Howard Hughes Medical Institute (HHMI), viéndose inmerso de manera inmediata en una operación de gran calado: la venta de Hughes Aircraft —entonces perteneciente a la Fundación— a General Motors. La operación supuso unos ingresos de cinco mil millones de dólares. Con tal inyección, Fredrickson dio un vuelco al HHMI. En el año 1987 fue presionado por el patronato del Instituto a presentar su dimisión, por la detección de irregularidades financieras durante su gestión. Retornó a los NIH como un *Scholar*, a la Biblioteca Nacional de Medicina. Murió ahogado en la piscina de su casa, en junio de 2002.

21. En términos generales, la clasificación propuesta por Fredrickson puede resumirse así: el primer caso del tipo I, en su forma familiar primaria, se presentó en 1932 bajo la denominación de «lípidosis hepatoesplenomegálica»; se debe a un déficit de proteína lipasa que provoca una forma extrema de hiperquilomicronemia sin que exista, obligatoriamente, una aterosclerosis. El tipo II o xantomatosis familiar se caracteriza por hiperbeta-lipoproteinemia y aterosclerosis precoz. El tipo III, caracterizado por la presencia de xantomas cutáneos en las zonas extensoras articulares, xantelasmas e hiperlipidemia aterogénica, se debe a la presencia de una lipoproteína B anómala. El tipo IV es prototipo de hiperlipemia endógena; considerada una hiperlipemia inducida por hidratos de carbono que se caracteriza por hiperprebeta-lipoproteinemia asociada con hipergliceridemia. El tipo V designa una combinación de hiperlipemia endógena y exógena. Véase D. S. Fredrickson, R. I. Levy y R. S. Lees, «Medical progress: Fat transport in lipoproteins – An integrated approach to mechanisms and disorders», *N. Eng. J. Med.*, 1967, 276:32-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281.

22. La «asociación» Brown y Goldstein publicó su primer trabajo en 1973. Rara vez se ha dado una mezcla tan fructífera de dos talentos. Durante la siguiente docena de años publicaron una media de diez a doce trabajos al año y, cada uno de ellos, relevante en sí. Muchos científicos publican —mejor decir que «republican», comenta Steinberg— hallazgos menores para abultar sus currículum. Brown y Goldstein nunca lo hicieron. Fueron seguidamente reconocidos por los científicos del campo como una nueva fuerza emergente. Algunos se referían a ellos como *Dallas Paper-of-the-Month Club*. Se dice que mantenían el paso impertérrito de su investigación dividiéndose las responsabilidades sobre una base rotatoria: uno en el laboratorio y el otro escribiendo los resultados. En cada trabajo original que publicaban figuraban como coautores y alternaban religiosamente el orden de autoría (Brown-Goldstein y Goldstein-Brown). Fueron nombrados *full-professors* (catedráticos) a los treinta y seis años de edad; elegidos miembros de la National Academy of Sciences a los cuarenta y ganaron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1985 a los cuarenta y cinco. A diferencia de lo ocurrido con muchos otros galardonados, el premio no mermó su productividad. En 2003 obtuvieron el prestigioso Albany Prize ²³ que, según se explicitó, constituía un reconocimiento por el trabajo realizado después de 1985. Véase J. L. Goldstein y M. S. Brown, «The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis», *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, 46:897-930; M. S. Brown y J. L. Goldstein, «How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis», *Sci. Amer.*, 1984, 251:58-66.

23. El Albany Medical Center Prize tiene por objeto estimular y reconocer contribuciones extraordinarias y continuadas que inciden en mejorar el cuidado de la salud y promover la investigación biomédica innovadora. El premio está dotado con quinientos mil dólares y representa el máximo de los premios de medicina que se otorgan anualmente en Estados Unidos. Fue fundado en el año 2001 por Morris «Marty» Silverman (1912-2006), con el espíritu de crear un «Nobel americano».

24. La FH fue descrita por vez primera en el año 1938 por Carl Müller (1886-1983), un médico del Hospital Comunitario de Oslo, como un error congénito del metabolismo transmitido como rasgo autonómico dominante, que produce xantomatosis, hipercolesterolemia e infarto del miocardio en gente joven. A principios de la década de 1970, Fredrickson y otros habían concluido que la FH se presentaba en dos formas: heterocigótica moderada y homocigótica grave, correspondiendo esta última a la enfermedad descrita por Müller. Los homocigotos FH tienen, desde el nacimiento, unos niveles de LDL en plasma entre seis y diez veces superiores a los valores normales. La grave aterosclerosis que desarrollan esos pacientes, en ausencia de otros factores de riesgo, es buena prueba de que elevados niveles de colesterol en plasma pueden producir aterosclerosis en humanos.

25. Cuando Brown y Goldstein iniciaron sus estudios, se aceptaba generalmente que el metabolismo del colesterol tenía lugar en el hígado o en el intestino. La oportunidad para abordar su planteamiento inicial dependía de que el fenotipo se manifestara plenamente en células en cultivo a largo plazo, como fibroblastos. Se conocía que otros defectos enzimáticos hereditarios se expresaban en fibroblastos cutáneos cultivados, tomados a pacientes con raras enfermedades recesivas como galactosemia o los síndromes de Lesch-Nyhan o de Refsum. Por su parte, los trabajos de Neufeld, en 1970, sobre mucopolisacaridosis, una enfermedad por depósito lisosómico, habían establecido el valor de los fibroblastos cutáneos cultivados para estudiar complejas vías metabólicas celulares ²⁶. Véase J. R. Masters, «HeLa cells 50 years on: the good, the bad and the ugly», *Nature Rev. Cancer*, 2002, 2 (4):315-319.

26. Galactosemia: cualquiera de los tres trastornos genéticos que condicionan un metabolismo defectuoso de la galactosa. La forma más grave es a menudo fatal para los neonatos, que presentan cataratas, hepatomegalia, vómitos, diarrea, malnutrición y retardo mental en aquellos que sobreviven. El síndrome de Lesch-Nyhan es una rara enfermedad hereditaria que afecta el metabolismo de las purinas —uno de los componentes de las moléculas de ARN y de ADN—. Se hereda como un rasgo ligado al cromosoma X, por lo que la enfermedad solo se observa en los hombres, y se caracteriza por un incremento en los niveles de ácido úrico en la orina y en la sangre y por la ausencia de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). La historia clínica recoge posibles antecedentes familiares del síndrome, niño con retraso en el desarrollo motor y trastorno del movimiento; mordeduras en dedos y labios (comportamiento autodestructivo). El examen físico muestra: hiperreflexia, espasticidad, movimientos coreoatetoides, comportamiento autodestructivo compulsivo, incremento del ácido úrico sérico y de su excreción por la orina, anemia megaloblástica —en ocasiones— y disminución de los niveles de HPRT en los cultivos de fibroblastos. La enfermedad de Refsum es un trastorno recesivo autonómico del metabolismo de los lípidos, en el que el déficit de la enzima ácido fitánico hidroxilasa resulta en la acumulación de ácido fitánico. Se manifiesta por hemeralopía —la pérdida de visión en la oscuridad— y episodios de polineuropatía crónica motora distal. Otros signos clínicos asociados incluyen: sordera perceptiva, anosmia, ataxia cerebelar y, a veces, déficit intelectual severo. A lo largo del tiempo aparecen los síntomas cutáneos (ictiosis), junto con displasia ósea, miocardiopatía, contenido proteico elevado en el fluido cerebroespinal y retinitis pigmentaria que puede terminar produciendo ceguera. Debido a que el ácido fitánico proviene exclusivamente de la dieta (vegetales y animales herbívoros), una dieta estricta ayuda a la regresión parcial de los síntomas. De todas formas, la anosmia, las alteraciones de la audición y de la visión pueden persistir. Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades por depósito lisosómico, que resultan de alteraciones en la degradación de glicosaminoglicanos —heteropolisacáridos lineales de alto peso molecular formados por unidades repetidas de un determinado disacárido, que, en su mayor parte, forman macromoléculas con proteínas—: dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y con-

droitín sulfato, o de combinaciones de ellos. Tales moléculas, parcial o nada degradadas, se eliminan por la orina y se acumulan en la práctica totalidad de los tejidos. El prototipo de las mucopolisacaridosis es el síndrome de Hurler.

27. También se conocía desde la década de 1960 que diferentes tipos de células animales cultivadas sintetizan colesterol y que esta síntesis está sujeta a retrocontrol negativo. Cuando hay suero en el medio de cultivo, las células producen menos colesterol a partir de acetato radiactivo; cuando se eliminan las lipoproteínas del medio de cultivo, la síntesis de colesterol incrementa. Además, Konrad Bloch y Fedor Lynen —premios Nobel de Fisiología o Medicina 1964— habían demostrado, en hígado de rata, que la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) es la enzima limitante de la biosíntesis de colesterol y que su actividad se reduce en presencia de este. Goldstein y Brown demostraron, en fibroblastos humanos en cultivo, que la actividad de la enzima estaba sometida a regulación negativa por colesterol. Obtuvieron los mismos resultados estudiando fibroblastos cutáneos de pacientes homocigóticos de FH. Desechada la hipótesis de que el defecto fuera la resistencia de la enzima, una serie de experimentos indicaron la implicación de un receptor membranar y de un segundo mensajero intracelular. El receptor, específico para LDL, fue confirmado e, inmediatamente después, su reciclaje intracelular: acoplamiento de la LDL al receptor, internalización del complejo y formación de un endosoma donde la LDL se disocia del receptor. El receptor viaja hacia la membrana celular para captar otra molécula de LDL extracelular e iniciar un nuevo ciclo. La LDL se transfiere a un lisosoma donde el componente proteico de la LDL es hidrolizado a aminoácidos y los ésteres de colesterol son hidrolizados por una lipasa ácida que libera colesterol. El colesterol actúa como segundo mensajero reprimiendo la HMG CoA reductasa y limita la síntesis *de novo* de colesterol. Cada receptor de LDL completa un ciclo cada diez minutos y cientos de viajes en sus veinte horas de vida media.

28. El colesterol es un lípido anfifático —compuesto que integra en su estructura restos polares (hidrofílicos o hidrosolubles) y apolares (hidrofóbicos o insolubles en agua)— y, como tal, es un componente estructural esencial de las membranas biológicas —membrana celular y membranas de los orgánulos intracelulares: mitocondrias y microsomas— y de las lipoproteínas. La biosíntesis del colesterol puede dividirse en cinco pasos: 1) Tres moléculas de acetyl-CoA forman, primero, 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) y, seguidamente, mevalonato. La primera reacción está catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa, y la segunda por la HMG-CoA reductasa, que es la enzima limitante de la síntesis de colesterol. La HMG-CoA reductasa está sometida a un retrocontrol negativo por el producto final del proceso: colesterol. 2) Mevalonato es fosforilado y descarboxilado para formar una unidad isoprenoide activada (isoprenil-pirofosfato). 3) Seis unidades isoprenoides forman escualeno. 4) Escualeno es convertido a lanosterol mediante una serie de procesos de ciclación que cierran los cuatro anillos de la estructura. 5) En el último paso, la formación de colesterol a partir de lanosterol requiere modificaciones en el núcleo esteroide y en la cadena lateral.

A parte de su papel en la biogénesis de las membranas, el colesterol es precursor de las hormonas esteroídicas (pregnanos, androstanos y estranos). Se denomina esteroide a los productos derivados del hidrocarburo teracíclico ciclopentano-perhidrofenantreno, que representa el esqueleto de veintisiete carbonos del colesterol. El colesterol es catabolizado, para su excreción por la bilis, a ácidos biliares.

29. Varios de los premios Nobel distinguieron el trabajo de investigadores que, al menos en gran parte, se dedicaron al estudio del colesterol. Heinrich O. Wieland (1877-1957), de la Universidad de Munich, «por sus investigaciones de la constitución de los ácidos biliares y sustancias relacionadas», recibió el Nobel de Química de 1927. Adolf O. R. Windaus (1876-1959), de la Universidad de Gotinga, «por los servicios rendidos a través de su inves-

tigación relativa a la constitución de los esteroides y sus conexiones con las vitaminas», Nobel de Química 1928. Leopold Ružička (1887-1976), del Instituto Federal de Tecnología de Zurich, «por su trabajo sobre polimetileno y terpenos superiores», Nobel de Química 1939. Otto P. H. Diles (1876-1954), de la Universidad Kiel, y Kurt Alder (1902-1958), de la Universidad de Colonia, «por su descubrimiento y desarrollo de la síntesis de dienos», premio Nobel de Química 1950. Konrad Bloch (1912-2000), de la Universidad de Harvard, y Feodor Lynen (1911-1979), del Instituto Max-Planck de Química, en Munich, «por sus descubrimientos relacionados con el mecanismo y la regulación del metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos», premio Nobel de Fisiología o Medicina 1964. Robert B. Woodward (1917-1979), de la Universidad de Harvard, «por sus logros en el arte de la síntesis orgánica» —síntesis estereoquímica del colesterol—, Nobel de Química 1965. Derek Barton (1918-1998), del Imperial College of Sci&Technol, de Londres, y Odd Hassel (1897-1981), del Instituto Kjéminsk, de Oslo, «por sus contribuciones al desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones en química» —que incluía el establecimiento de la conformación del colesterol—, Nobel de Química 1969. John W. Cornforth (1917), de la Universidad Sussex, «por su trabajo sobre la estereoquímica de las reacciones catalizadas por enzimas» —estableció la orientación de todos los átomos de hidrógeno en la molécula de colesterol—, premio Nobel de Química 1975. Michael S. Brown (1941) y Joseph L. Goldstein (1940), de la Universidad Texas, «por sus descubrimientos relacionados con la regulación del metabolismo del colesterol», premio Nobel de Fisiología o Medicina 1985.

30. M. S. Brown, J. L. Goldstein, (1985) Nobel Lecture: «A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis». En *Nobel Lectures – Physiology or Medicine 1981-1990*, Editor-in-Charge Tore Frängsmyr, Editor Jan Lindsten, Singapore, World Scientific Publishing Co., 1993. [http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/brown-lecture.html].

31. G. K. Hansson, «Mechanisms of disease: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease», *N. Eng. J. Med.*, 2005, 352 (16):1685-1695. «Recent research has shown that inflammation plays a key role in coronary artery disease (CAD) and other manifestations of atherosclerosis. Immune cells dominate early atherosclerotic lesions, their effector molecules accelerate progression of the lesions, and activation of inflammation can elicit acute coronary syndromes... A decade ago, the treatment of hypercholesterolemia and hypertension was expected to eliminate CAD by the end of the 20th century. Lately, however, that optimistic prediction has needed revision. Cardiovascular diseases are expected to be the main cause of death globally within the next 15 years owing to a rapidly increasing prevalence in developing countries and eastern Europe and the rising incidence of obesity and diabetes in the Western world. Cardiovascular diseases cause 38 percent of all deaths in North America and are the most common cause of death in European men under 65 years of age and the second most common cause in women. These facts force us to revisit cardiovascular disease and consider new strategies for prediction, prevention, and treatment».

32. *Journal of Lipid Research*: «An interpretative history of the cholesterol controversy», 2004, parte I, 45:1583-1593. Parte II: «The early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans», 2005, 46:179-190. Parte III: «Mechanistically defining the role of hiperlipidemia», 2005, 46:2037-2051. Parte IV: «The 1984 Coronary Primary Prevention Trial ends it – almost», 2006, 47:1-14. Parte V: «The discovery of the statins and the end of the controversy», 2006, 47:1339-1351. Los artículos, comenta el autor, están basados, en parte, en el libro (entonces en preparación): D. Steinberg (ed.), *The Cholesterol Wars: The Cholesterol Skeptics vs the Preponderance of Evidence*. Academic Press & Elsevier Technology, Ámsterdam, 2007.

33. La talidomida es un fármaco que fue comercializado, entre los años 1958 y 1963, como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo

(hiperemesis gravídica). Como sedante tuvo un gran éxito popular, ya que no producía efectos secundarios; sin embargo, provocó miles de nacimientos de bebés afectados de *focomelia*, anomalía congénita caracterizada por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades.

34. Los Institutos Nacionales de la Salud —*The National Institutes of Health*, NIH— forman parte del U.S. Department of Health and Human Services. Representan la principal agencia Federal para organizar y financiar la investigación médica. Acogen veintisiete institutos y centros, incluido uno de investigación clínica (Centro de Investigación Clínica Mark O. Hatfield). Durante más de un siglo —los NIH tienen su origen en el *Laboratory of Hygiene* en el *Marine Hospital*, en Staten Island, fundado en el año 1887— han liderado la investigación biomédica mundial. Su «cuartel general» está ubicado en Bethesda, Maryland; emplea a más de 18.000 personas. Su presupuesto anual ronda los treinta mil millones de dólares (Vease <http://www.nih.gov/>, y <http://officeofbudget.od.nih.gov/UI/HomePage.htm>).

35. En aquel momento solo se disponía de tres fármacos: clofibrato, ácido nicotínico y colestiramina. Por diferentes razones se excluyeron las dos primeras. Una dificultad añadida fue la fabricación de un placebo indistinguible del fármaco problema.

36. National Institutes of Health. Consensus development conference statement. *Health Implications for Obesity* 1985. En http://consensus.nih.gov/cons/049/049_statement.htm.

37. G. Kolata, «Heart panel's conclusions questioned», *Science*, 1985, 227:40-41.

38. M. F. Oliver, «Consensus or nonsensus conferences on coronary heart disease», *Lancet*, 1985, 1:1087-1089.

39. T. J. Moore, «The cholesterol myth», *The Atlantic*, septiembre de 1989:37-70.

40. Años antes de que la relación causal entre el nivel de colesterol plasmático y la enfermedad coronaria fuese aceptada hubo una gran expectativa sobre la posibilidad de utilizar fármacos para disminuir la concentración de colesterol en pacientes con alto riesgo de sufrir ataques cardíacos, como pacientes con FH. Los primeros intentos surgieron en Francia y en Estados Unidos. En los años iniciales de la década de 1950, Jean Cottet y otros, en Francia, introdujeron el ácido fenilbutírico, que interfería el paso inicial de la síntesis del colesterol; en Estados Unidos, Fredrickson y otros estudiaron una molécula químicamente emparentada con el colesterol, la colestenoona, que reducía los niveles de colesterol en sangre. Ambas sustancias fueron rechazadas por sus efectos tóxicos. A mediados de aquella época surgió el «escándalo del triparanol», un inhibidor de los pasos finales de la biosíntesis del colesterol. La empresa Wm. S. Merrell Co., en Cincinnati, ocultó efectos tóxicos importantes, lo que acarrió la quiebra y un expediente por la FDA. El fiasco del triparanol provocó que muchas compañías aparcaran la búsqueda de moléculas que bloquearan la síntesis del colesterol. Hubo, sin embargo, compañías que mantuvieron abiertas líneas de investigación sobre la patogénesis de la hipercolesterolemia, y de las que surgieron las moléculas valoradas para su inclusión en el CPPT: clofibrato, ácido nicotínico y colestiramina. La primera incrementa la degradación de LDL y de los triglicéridos; el ácido nicotínico disminuye la síntesis de VLDL y de LDL, por un mecanismo no definido, y la colestiramina es una resina que se une a los ácidos biliares interrumpiendo su reciclaje enterohepático.

41. La infiltración y retención de LDL en la íntima de la pared arterial inicia una reacción inflamatoria local. Las células endoteliales activadas expresan hacia la luz arterial varios tipos de moléculas de adhesión celular, que provocan el rodamiento y deslizamiento de las células sanguíneas al endotelio arterial activado. Dado que la molécula de adhesión vascular tipo 1 —*vascular-cell adhesion molecule 1*, VCAM-1— se expresa típicamente en respuesta a hipercolesterolemia-LDL, las células que presentan contrarreceptores o ligandos para VCAM-1 —monocitos y linfocitos T— se adhieren preferentemente al endotelio activado. Una vez que las células sanguíneas han atracado en el endotelio, quimioquinas produ-

cidas por los mismos endotelios y que las secretan por su polo basal estimulan a aquellas células a migrar a través de las uniones intercelulares hacia el espacio subendotelial.

Por su parte, una citoquina o factor de crecimiento producido y liberado en la misma íntima inflamada —factor estimulante de colonias de macrófagos— induce a los monocitos que entran en la placa a diferenciarse en macrófagos. Este paso es crítico para el desarrollo del ateroma, y se asocia a la expresión celular de receptores de reconocimiento de patrones, típicos de la inmunidad innata y que incluyen receptores de tipo toll y receptores de recolección. Estos últimos internalizan un amplio espectro de productos, en especial lipoproteínas oxidadas, pero también endotoxinas bacterianas si estuvieran presentes y detritus celulares. Si el colesterol derivado de las LDL captadas no puede ser movilizado de las células a la tasa requerida, se acumula en forma de gotas lipídicas citosólicas; un proceso que acaba transformando a los macrófagos en células espumosas, las células prototípicas del ateroma. Por su parte, las LDL oxidadas son moléculas proinflamatorias, por lo que puede establecerse un círculo vicioso: inflamación → oxidación de LDL → más inflamación. La activación simultánea de los receptores de tipo toll por los mismos patrones que son reconocidos por los receptores de recolección inicia una cascada de señales que conducen a una nueva activación celular (la primera fue la expresión de los receptores). El macrófago —y de manera similar endotelios, mastocitos y células dendríticas, que también expresan receptores tipo toll— produce ahora citoquinas proinflamatorias, proteasas y radicales citotóxicos de oxígeno y de nitrógeno. Los patrones moleculares reconocidos están presentes en toxinas bacterianas, proteínas de estrés, LDL oxidadas, restos celulares o ADN.

Células T son otro componente esencial del ateroma cuyo espectro citoquínico promueve una respuesta proinflamatoria; así, las células T involucradas liberan interferón γ que, a su vez, incrementa la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina 1 (IL-1). TNF e IL-1, actuando sinérgicamente, instigan el proceso en macrófagos y células endoteliales, además de inducir la producción de interleuquina 6 (IL-6) y de proteína C reactiva que puede ser detectada en plasma. Todo ello indica que la activación de unas pocas células endoteliales puede iniciar una potente cascada inflamatoria tanto en la lesión focal como sistémicamente.

Potentes, aunque no siempre eficaces mecanismos de regulación, actúan como factores protectores. Incluyen dos citoquinas antiinflamatorias: interleuquina 10 (IL-10) y factor transformante del crecimiento tipo β . También contribuyen a la regulación inmunológica, anticuerpos y factores metabólicos. Esplenocitos B son inhibidores particularmente eficaces de la aterosclerosis, posiblemente porque ciertos anticuerpos naturales producidos por algunas de esas células reconocen un patrón molecular —fosforilcolina— presente en LDL oxidadas, en membranas de células apoptóticas y en la pared celular del *Streptococcus pneumoniae*. Tales anticuerpos pueden contribuir a la eliminación de LDL oxidadas y detritus celulares y a la defensa contra infecciones pneumocócicas que han sido involucradas en la patogenia de la enfermedad. Respecto a esto último, es indicativo que personas esplenectomizadas tengan una mayor susceptibilidad a las infecciones neumónicas y a la enfermedad de las arterias coronarias. Véase W. Dock, «Research in atherosclerosis – The first fifty years», *Circulation*, 1958, 49 (3):699-705; —«Cardiovascular Diseases (Atherosclerosis)», *Ann. Rev. Med.*, 1959, 10:77-92; M. H., Moghadasian, J. J. Frohlich y B. M. McManus, «Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis», *Lab. Invest.*, 2001, 81:1173-1183.

42. R. Ross, «Mechanisms of disease: Atherosclerosis – An inflammatory disease», *N. Eng. J. Med.*, 1999, 340 (2):115-126; A. Tedgui y Z. Mallat, «Cytokines and atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways», *Physiol. Rev.*, 2006, 86:515-581.

43. Los ácidos grasos están presentes, principalmente, como ésteres —fundamentalmente en forma de triglicéridos— en grasas y en aceites naturales, pero también se encuentran

en forma libre. Normalmente son cadenas lineales constituidas por un número par de átomos de carbono, pues se forman a partir de unidades bicarbonadas. Los ácidos grasos esenciales no pueden ser biosintetizados por el organismo; han de ser suministrados en la dieta.

44. Los átomos de carbono se numeran a partir del carbono carboxílico ($-\text{COOH}$, carbono número 1). El carbono adyacente (número 2) se denomina C α ; el carbono número 3, C β , y el último carbono ($-\text{CH}_3$, carbono metílico), carbono n o C ω . Para indicar la posición de dobles enlaces, de gran importancia funcional, existen dos convenciones: en una, por ejemplo, Δ^9 o (9) significa que hay un doble enlace entre los átomos de carbono 9 y 10. En otra convención, ω_9 significa que el doble enlace se sitúa entre los carbonos 9 y 10 contando desde el extremo final ($-\text{CH}_3$), es decir, desde el extremo opuesto al de la convención anterior. En los animales, los dobles enlaces adicionales se introducen, solo, entre el doble enlace inicial (ω_9 , ω_6 u ω_3) y el carbono carboxílico ($-\text{COOH}$ ó 1), dando lugar a las tres series de ácidos grasos conocidas como ω_9 , ω_6 u ω_3 .

45. PPAR, LXR, FXR y RXR forman la superfamilia de los receptores nucleares. Los receptores activados por activador de peroxisomas —*peroxisome-proliferator-activated receptor*, PPAR— son sensores de ácidos grasos; los receptores X hepáticos —*liver X receptors*, LXR— lo son de esteroides, y el receptor X farnesoide —*farnesoid X receptor*, FXR— se ocupa de los ácidos biliares. Por su parte, el receptor X retinoide (RXR), un miembro de la superfamilia que es activado por derivados de la vitamina A, forma heterodímeros funcionales con los factores nucleares citados, siendo estos receptores —PPAR, LXR o FXR— los que dictan la especificidad de la interacción del heterodímero con el ligando y la respectiva respuesta.

Los PPAR son receptores nucleares que reconocen ácidos grasos, eicosanoides y componentes de VLDL. Sus diferentes tipos se expresan en otros tantos tejidos. En consonancia con su papel en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos, los PPAR activan un programa de expresión de genes diana involucrados en la captación, beta-oxidación, transporte al interior de los peroxisomas y en la omega oxidación de los ácidos grasos insaturados. También están comprometidos en el desarrollo y diferenciación de los adipocitos, almacenamiento lipídico, metabolismo de la glucosa y en el gasto energético.

Los LXR son receptores nucleares que acoplan derivados oxidados del colesterol. En respuesta a un incremento en la concentración de oxisteroles celulares, estos factores nucleares activan genes involucrados en el «transporte inverso» del colesterol; es decir, la captación de colesterol en la periferia y su transporte al hígado para su inclusión en el metabolismo del colesterol hepático. Uno de los tipos de LXR, que tiene una presencia restringida —hígado, adipocitos, enterocitos, macrófagos y riñón—, induce la expresión de proteínas que estimulan el eflujo de colesterol desde los macrófagos, promueve el transporte del colesterol en el suero y su captación por el hígado, incrementa el catabolismo del colesterol en ácidos biliares y la secreción biliar de colesterol, e inhibe la absorción de colesterol por el intestino. Como contrapartida, incrementa la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, un efecto del que carece el otro miembro de la familia que se expresa ubicuamente. La activación de los LXR reprime la inducción de la liberación de mediadores inflamatorios por los macrófagos estimulada por lipopolisacáridos bacterianos, un mecanismo con potencial significado en la aterosclerosis.

El FXR se encuentra en el sistema enterohepático, riñón y glándulas adrenales, funcionando como un sensor de ácidos biliares —ácidos cólico y quenodesoxicólico—, y tiene por genes diana los involucrados en la secreción de ácidos biliares y de fosfolípidos en la bilis, la reabsorción intestinal de ácidos biliares y en la captación hepática de colesterol a partir de la HDL sérica. Por su parte, los receptores de hormona tiroidea, otra familia de receptores nucleares, se expresan por todo el organismo y regulan numerosas funciones metabólicas, tales como el metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono, presión sanguínea arterial y

masa corporal, en respuesta a la hormona tiroidea. Aunque la activación de los TR incrementa el metabolismo y promueve la pérdida de peso, los agonistas tienen potentes efectos cardiovasculares; no obstante se ha sugerido que un subtipo jugaría un importante papel cardiovascular mientras que otro regularía, preferentemente, el consumo energético y el metabolismo del colesterol, reduciendo el peso corporal y el colesterol-LDL sin efectos cardiovasculares. Véase A. I. Shulman y D. J. Mangelsdorf, «Mechanisms of disease: Retinoid heterodimers in the metabolic syndrome», *N. Eng. J. Med.*, 2005, 353 (6):604-615.

46. E. Duplus, M. Glorian y C. Forest, «Fatty acid regulation of gene transcription», *J. Biol. Chem.*, 2000, 275 (40):30749-30752. D. Mozaffarian, M. B. Katan, A. Ascherio, M. J. Stampfer y W. C. Willett, «Trans fatty acids and cardiovascular disease», *N. Eng. J. Med.*, 2006, 354 (15):1601-1613.

47. Desde un punto de vista experimental, la restricción calórica fue descrita, en roedores de laboratorio, como la relación entre la reducción —aproximadamente entre el treinta y cuarenta por ciento— de la ingesta y la prolongación —aproximadamente cincuenta por ciento— de la vida. Parece que la restricción calórica funciona universalmente para promover la supervivencia de los organismos, desde la levadura a los roedores y, quizá, los primates. Se ha propuesto que determinadas enzimas, que responden a la restricción calórica, pueden regular el tempo del envejecimiento.

48. Ello a través de su acoplamiento y potenciación subsiguiente de la actividad de la histona desacetilasa dependiente de NAD⁺ (dinucleótido de nicotinamida y adenina), denominada sirtuina; un acrónimo de *silent mating type information regulation two* (*sir-two-ns*). Inicialmente identificada como un silenciador transcripcional en levadura, la sirtuina es una familia de moléculas que modula la actividad de cierto número de reguladores transcripcionales en mamíferos, en especial del coactivador del factor nuclear PPAR- γ (PGC-1 α). Este coactivador está involucrado en la regulación de genes metabólicos en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo marrón. El resveratrol mejora el balance energético e incrementa la función mitocondrial en el ratón, por estimular la desacetilación de PGC-1 α mediada por sirtuina; ello tiene importantes implicaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otras enfermedades asociadas con el envejecimiento. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de resistencia a la insulina, que se caracteriza por una reducción en la utilización de glucosa por el músculo esquelético. La hiperglucemia crónica, un distintivo de la resistencia a la insulina en el estado diabético, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, facilita el daño mitocondrial y dificulta la utilización de oxígeno por los tejidos periféricos. Por el contrario, durante el ayuno y la restricción calórica se admite que las elevaciones en la concentración celular de NAD⁺ protegen del estrés oxidativo y promueven la supervivencia celular, al estimular la actividad de la sirtuina. El resveratrol mejora la sensibilidad a la insulina en el ratón, estimulando la funcionalidad mitocondrial a través de la vía sirtuina/PGC-1 α . La PGC-1 α activada por esta vía funciona como un coactivador del factor respiratorio nuclear (NRF-1), que promueve la expresión de genes mitocondriales implicados en la fosforilación oxidativa. Por otro lado, la disminución de la glucemia por resveratrol parece implicar otras vías de actuación; entre otras, activa una AMP quinasa (AMPK) sensible al estrés y a la energía celular, siendo un potente inhibidor de la glunoneogénesis. Existe cierto paralelismo entre las vías AMPK y sirtuina; ambas son sensibles a la energía celular (AMP y NAD⁺, respectivamente), son activadas en respuesta al ayuno y son capaces de prolongar la supervivencia.

49. La hipótesis del espectro alimentario sugiere que los factores reguladores que median los efectos favorables de la dieta hipocalórica pueden tener un efecto relevante al menos en la intolerancia a la glucosa y en la obesidad, del síndrome metabólico. Al menos, dos factores —sirtuina y PGC— están involucrados en la regulación de genes metabólicos en

hígado, músculo y adipocitos marrones. Además, la AMPK, un sensor extraordinariamente sensible al equilibrio ATP/ADP, está normalmente activada en numerosos tipos celulares sometidos a déficit energético, mientras que la proteína desacoplante de las mitocondrias se presenta inactiva en el síndrome metabólico.

El ortólogo en mamíferos de la sirtuina estudiada en especies inferiores activa diferentes importantes factores de transcripción —incluyendo el gen supresor de tumores p53— y factores de reparación del ADN; ello incrementa la resistencia celular al estrés, al inhibir la apoptosis y favorecer la reparación del genoma. También, activa un factor de transcripción específico —FOXO— involucrado en el control de tres programas genéticos relacionados con el ciclo celular, con la protección contra el daño oxidativo y con la apoptosis. Además, la sirtuina reprime la expresión de UCP-1 (*uncoupling protein-1*), la proteína que desacopla la síntesis de ATP de la respiración celular, lo que incrementa la eficacia de la síntesis de APT y, con ello, la eficiencia celular; y regula al cofactor positivo de PPAR γ —PGC-1 α — en tareas de sensibilidad a la insulina, gluconeogénesis, biogénesis mitocondrial, oxidación de ácidos grasos y respiración mitocondrial. El resveratrol mejora la salud y prolonga la supervivencia del ratón sometido a dieta hipercalórica, al favorecer la función mitocondrial a través de la activación de sirtuina y del cofactor del receptor de PPAR.

Además, el incremento de la expresión o de la actividad de Sirt1 amortigua los efectos tóxicos inducidos por α -sinucleína (α -Syn), la proteína que forma agregados insolubles en varias patologías neurodegenerativas seniles, como la enfermedad de Parkinson. Sorprendentemente, la inhibición, más que la activación, de otro miembro de la familia sirtuina protege de patologías relacionadas con α -Syn. Esta sirtuina pudiera estar involucrada en programas de autofagia o de apoptosis celular y en otros de formación de agregómeros tóxicos. Véase A. Dillin y J. W. Kelly, «Perspectives-Medicine: The Yin-Yang of sirtuins», *Science*, 2007, 317:461-462; S.-H. Koo y M. Montminy, «Leading edge-Previews: In vino veritas: a tale of two Sirt1s?», *Cell*, 2006, 127:1091-1093.

50. Peter B. Medawar, *The Threat and the Glory. Reflections on Science and Scientists*. Oxford University Press, Oxford, 1991. C 18: «The pissing evile», 234.

51. Frederick Sanger, nacido en 1918, es el único bilaureado Nobel vivo. En el año 1962 se trasladó al nuevo laboratorio de Biología Molecular —Medical Research Council (MRC) Laboratory of Molecular Biology— en Cambridge, procedente de la Unidad del Cavendish Laboratory dirigida por M. F. Perutz y en la que también se encontraban F. H. C. Crick, J. C. Kendrew y A. Klug⁵². Sanger recibió en solitario el premio Nobel de Química 1958 por su trabajo sobre la estructura de las proteínas, especialmente de la insulina, y el mismo galardón en el año 1980. Esta vez compartió la mitad del premio con Walter Gilbert (1932), de los Biological Laboratories en Cambridge, Estados Unidos, por sus contribuciones relacionadas con la determinación de las secuencias de bases en los ácidos nucleicos. La otra mitad del premio lo recibió Paul Berg (1926), de la Universidad de Standford, «por sus estudios fundamentales de la bioquímica de los ácidos nucleicos, con particular énfasis al ADN recombinante». Frederick Sanger se retiró en el año 1983. En 1992, el Wellcome Trust y el MRC fundaron el Sanger Centre —ahora Sanger Institute—, localizado cerca de Cambridge, que es, hoy, uno de los centros más importantes del mundo para la investigación del genoma y que jugó un papel líder en la secuenciación del genoma humano. Véase F. Sanger, «The chemistry of insulin». En Nobel Lectures, Chemistry 1942-1962. Elsevier Publishing Company, Ámsterdam, 1964 [http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1958/sanger-lecture.html].

52. Todos estos miembros del Cavendish fueron galardonados con el premio Nobel. Max F. Perutz (1914-2002) y John C. Kendrew (1917-1997) —Química 1962—, «por sus estudios de las estructuras de las proteínas globulares». Francis H. C. Crick (1916-2004),

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

junto con James D. Watson (1928) y Maurice H. F. Wilkins (1916-2004) —Fisiología o Medicina 1962—, «por sus descubrimientos relacionados con la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significado para la transferencia de información en la materia viva». Aaron Klug (1926) —Química 1982—, «por su desarrollo de la microscopía electrónica cristalográfica y la elucidación de la importancia biológica de los complejos ácido nucleico-proteína».

53. El receptor de insulina pertenece a una subfamilia de tirosina quinasas receptoras que incluye el receptor de «factor de crecimiento tipo insulina» —*insulin-like growth factor*, IGF— y el receptor «relacionado con el receptor de insulina» —*insulin receptor-related*, IRR—. Esos receptores son proteínas tetraméricas que constan de dos subunidades α y dos unidades β , que funcionan como enzimas alostéricas: la subunidad α inhibe la actividad tirosina quinasa de la subunidad β . La unión de la insulina a la subunidad α conduce a la desrepresión de la actividad tirosina quinasa en la subunidad β ; ello provoca una fosforilación, primero, y un cambio conformacional inmediatamente después, de la subunidad β , que incrementan su actividad tirosina quinásica. Los receptores de insulina, IGF e IRR, pueden formar híbridos funcionales, de tal manera que mutaciones inhibitoras en un receptor pueden inhibir la actividad de los otros. Nematodos —*Caenorhabditis elegans*— con mutaciones inhibitoras del sistema insulina/IGF viven más que los animales silvestres, lo que da lugar a interesantes preguntas sobre la asociación hiperinsulinemia/resistencia a la insulina con condiciones que acortan la expectativa de vida, como la obesidad, diabetes y aterosclerosis.

El receptor de insulina es, en resumen, una tirosina quinasa que experimenta autofosforilación y que, a su vez, cataliza la fosforilación de proteínas celulares, en principio miembros de la familia de «sustratos del receptor de insulina» —*insulin-receptor substrate*, IRS— y de Sch y Cbl. Tras ser fosforiladas, tales proteínas interactúan con moléculas de la vía de señalización insulínica a través de dominios especiales —dominios SH— que disparan un abanico de vías de señalización que incluyen la activación de fosfatidilinositol-3-quinasa (*phosphatidylinositol-3-kinase*, PI(3)K) y una serie de proteína quinasas aguas abajo, y que concluyen incidiendo en diversos factores de transcripción. Tales vías actúan de forma concertada a efectos de coordinar la regulación del tráfico de vesículas que transportan el receptor, de la síntesis de proteínas, de la activación e desactivación enzimáticas y de la expresión génica, que resultan en la regulación del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas.

El dominio SH —dominio de homología Src— es un dominio proteico de, aproximadamente, cien aminoácidos, identificado inicialmente como una región secuencial conservada en las oncoproteínas Src. El gen *src*, que codifica tales tirosina quinasas protoncogénicas, es similar al gen *v-src* del virus del sarcoma de Rous. Secuencias similares fueron luego identificadas en muchas otras proteínas intracelulares involucradas en vías de transducción de señales. Los dominios SH se acoplan, típicamente, a restos de tirosina fosforilada. Las proteínas adaptadoras tienen dos o tres dominios SH, a los que se refieren como SH2 y SH3, respectivamente.

Se han identificado, al menos, nueve sustratos de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina. Cuatro de ellos pertenecen a la familia de «sustratos del receptor de insulina» —*insulin-receptor substrate*, IRS—, que desempeñan papeles complementarios más que redundantes en la vía de señales insulina/IGF. Las tirosinas fosforiladas en esos sustratos actúan a modo de puntos de atraque para proteínas que, a su vez, trabajan como moléculas adaptadoras de otros factores aguas abajo de la cadena de señales puesta en marcha por la unión de la insulina a la cadena α de su receptor. Las diferentes proteínas IRS parece que sirven para diferentes funciones en el contexto celular, probablemente debidas a diferencias en la distribución tisular, localización subcelular y actividad intrínseca de las proteínas.

Además de la fosforilación de los restos de tirosina, tanto el receptor de insulina como las proteínas IRS son susceptibles de fosforilación de restos de serina, lo que puede atenuar la señal mediante la disminución de la fosforilación de los restos de tirosina. Tales fosforilaciones inhibitorias proporcionan un mecanismo de retrocontrol negativo de la señal de insulina y sirven de mecanismo de intercomunicación con otras vías que producen resistencia a la insulina. La acción de la hormona puede también atenuarse por tirosina fosfatasas, que catalizan una rápida desfosforilación del receptor y de sus sustratos.

PI(3)K tiene un papel central en las acciones metabólicas y mitogénicas de la insulina y del IGF. Su anulación bloquea la mayoría de las acciones metabólicas de la insulina, incluidas la estimulación del transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno y de lípidos. PI(3)K consta de una subunidad catalítica (p110) y otra reguladora o adaptadora (p85) que posee dominios SH por los que interactúa con restos de tirosina fosforilados en las proteínas IRS. La activación de PI(3)K transmite múltiples señales involucradas en el transporte del receptor de glucosa hacia la superficie celular, en el metabolismo de la glucosa, síntesis de glicógeno, lípidos y proteínas y expresión génica específica y en el crecimiento y diferenciación celulares. Además de la actividad PI(3)K se requieren otras señales para la captación de glucosa estimulada por insulina. Esta segunda vía parece requerir la fosforilación de restos de tirosina en el producto del protooncogen Cbl. Igual que PI(3)K, Cbl requiere una proteína adaptadora (CAP). CAP se expresa en tejidos sensibles a la insulina; expresión que incrementa extraordinariamente durante la diferenciación de los adipocitos y por agonistas de PPAR sensibles a la insulina. La señal final de la vía Cbl parece que está involucrada en la estabilización del citoesqueleto submembranar, y parece ser muy importante en la translocación de las vesículas que transportan GLUT4 a la membrana plasmática. Por último, como otros factores de crecimiento, la insulina estimula la proteína quinasa activada por mitógenos —*mitogen-activated protein*, MAP—. MAP quinasa se encuentra bajo control de Ras —superfamilia de GTPasas de pequeño tamaño, cuyos miembros representan interruptores moleculares que controlan importantes vías de señales intracelulares implicadas en múltiples funciones— que, a su vez, responde a la proteína adaptadora Grb2 (*Growth factor receptor-bound protein 2*). Grb2 acopla Ras a IRS. El bloqueo de esta tercera vía previene la estimulación del crecimiento por insulina, pero no tiene efecto sobre las acciones metabólicas de la hormona.

54. Enzimas glicolíticas: glucoquinasa, piruvato quinasa. Enzimas lipogénicas: acetil-CoA carboxilasa, ácido graso sintasa. Enzimas gluconeogénicas: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (enzima limitante gluconeogénica), fructosa-1,6-bifosfatasa, glucosa-6-fosfatasa. Enzimas lipolíticas: lipasa hormonosensible. Factores de transcripción: SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*), factor nuclear hepático (*hepatic nuclear factor*, HNF), familia proteica Fox. Cofactores: coactivador de PPAR γ (*PPAR gamma co-activator*, PGC-1). Enzimas reguladas a través de cambios en la fosforilación: glucógeno sintasa (glucogenogénica), citrato liasa (lipogénica).

55. Un modelo genético animal que produce un sorprendente fenotipo del metabolismo de la glucosa es el noqueo de la subunidad reguladora (p85) de PI(3)K. En contra de lo esperado, aunque PI(3)K es clave en los efectos metabólicos de la insulina, los ratones heterocigóticos p85 exhiben una sensibilidad exacerbada a la insulina. Mas aún, la superposición de la heterocigocidad p85 sobre el noqueo doble heterocigótico receptor de insulina/IRS protege contra la diabetes. Esta sorprendente protección parece deberse a un hecho particular de la vía de señales insulínica: que el balance estequiométrico entre p85, p110 —unidades reguladora y catalítica, respectivamente, de PI(3)K e IRS—, es crítico para la transducción de una señal óptima. Noqueos del receptor de insulina en determinados tejidos también producen, en ocasiones, resultados sorprendentes. A pesar de que la insulina

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

estimula, en principio, la captación de glucosa por el músculo, animales con el receptor de glucosa muscular silenciado presentan una tolerancia normal a la glucosa. Ello ocurre, al menos en parte, como resultado de un desplazamiento de la captación de glucosa hacia el tejido adiposo, con el incremento subsecuente de la masa adipocítica, de los ácidos grasos libres circulantes y de los triglicéridos. Ratones con noqueo del receptor de insulina adipocítico también muestran una tolerancia normal a la glucosa, mientras que el noqueo del receptor de insulina hepatoespecífico muestra una tolerancia alterada a la glucosa y una disminución del aclaramiento de insulina con marcada hiperinsulinemia. Quizá, los resultados más sorprendentes los aportan los estudios de ratones con noqueos del receptor de insulina específico de las células β -pancreáticas y del específico neuro/cerebral. El primero evidencia un marcado defecto en la secreción de insulina estimulada por glucosa similar al observado en la diabetes tipo 2, y el segundo exhibe hiperfagia, moderada adiposidad, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y fertilidad disminuida debida a hipogonadismo hipotalámico. Véase C. SurrIDGE y D. Nath (eds.), «Naturee insight: Diabetes», *Nature*, 2001, 414: 781-827. Reúne siete artículos: P. Zimmet *et al.*, «Global and societal implications of the diabetes epidemic», 782-787; G. I. Bell *et al.*, «Diabetes mellitus and genetically programmed defects in β -cell function», 788-791; D. Mathis *et al.*, « β -Cell death during progression to diabetes», 792-798; A. R. Saltiel *et al.*, «Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism», 799-806; P. Maechler *et al.*, «Mitochondrial function in normal and diabetic β -cells», 807-812; M. Brownlee, «Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications», 813-820; D. E. Moller, «New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome», 821-827.

56. La patogénesis de la aterosclerosis en pacientes diabéticos se inicia, como en el caso de los no diabéticos, con disfunción endotelial. En las arterias diabéticas la disfunción endotelial implica hiperglicemia y resistencia a insulina, específicamente de la vía PI(3)K. Esta selectividad de resistencia a insulina resulta en la disminución de la producción endotelial de la molécula antiaterogénica óxido nítrico y, por el contrario, en el incremento de la proliferación de células musculares lisas en la pared vascular y del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1). La hiperglucemia, por sí misma, inhibe la producción de NO e induce la producción de PAI-1 por las células endoteliales.

Se proponen cuatro hipótesis respecto al mecanismo por el que la hiperglucemia causa complicaciones diabéticas: incremento del flujo de la vía poliólica, hiperproducción de productos finales de glicación avanzada (AGE), activación de la proteína quinasa C (PKC) y una vía hexosamina muy activa. La aldolasa reductasa es la primera enzima de la vía poliólica; tiene una afinidad por la glucosa muy baja, por lo que, a las concentraciones del azúcar en individuos normales, la tasa metabólica por la enzima es insignificante. Pero en condiciones de hiperglucemia, la aldolasa reductasa convierte glucosa en el poliol sorbitol; con todo, la participación de este mecanismo en la enfermedad humana no está confirmada. Los AGE resultan de reacciones no enzimáticas entre proteínas extracelulares y glucosa; sin embargo, la tasa de formación de AGE a partir de glucosa es varios órdenes de magnitud más lenta que la formación de AGE a partir de precursores derivados de glucosa producidos intracelularmente. Los AGE alteran las propiedades funcionales de varias importantes moléculas de la matriz extracelular, interfiriendo interacciones matriz-matriz y matriz-célula; interacciones mediadas por receptores de AGE (por ejemplo, RAGE). Por otro lado, la familia PKC comprende, al menos, once isoformas. Evidencia experimental implica la isoforma β en las alteraciones retinianas y glomerulares de la diabetes, posiblemente a través de la supresión de la producción de NO y/o de la inducción de endotelina-1. Por último, el desplazamiento del exceso de glucosa intracelular hacia la vía hexosamina puede también causar diversas manifestaciones de complicaciones diabéticas. En esta vía, la fructosa-6-fosfato

es derivada de la vía glicolítica para formar glucoamina-6-fosfato que, tras acetilarse, se unirá a determinados factores nucleares modificando la expresión génica o a diversas proteínas alterando su función. En relación con las hipótesis planteadas se perfilan tres grandes áreas para llegar a comprender la biología de las complicaciones diabéticas. La primera se refiere a la «memoria hiperglucémica», es decir, a la persistencia o progresión de las alteraciones microvasculares inducidas por la hiperglucemia durante periodos de normoglucemia inducidos farmacológica y dietéticamente. La segunda concierne a los determinantes genéticos de susceptibilidad a las complicaciones macro y/o microvasculares. Finalmente, pudiera contemplarse la posibilidad de que la interrupción de la hiperproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias diabéticas normalizara el flujo a través de la vía poliólica, la formación de AGE, la activación de PKC y la activación de factores de transcripción a través de la vía hexosamínica. Ello da un protagonismo creciente a los trastornos de la función mitocondrial en las células beta-pancreáticas diabéticas. Véase A. M. Gotto, «Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46:1219-1224.

57. El TNF y la IL-6, que son producidos por adipocitos y por macrófagos, actúan directamente sobre células inflamatorias. La IL-6 induce en el hígado la producción de proteínas de fase aguda, y el TNF induce la producción del supresor de la señal de citoquinas tipo 3 —*supresor of cytokine signaling-3*, SOCS-3—, una molécula-sígnal intracelular que incide en las señales de la insulina y de la leptina. Los niveles de SOCS-3 están incrementados en la obesidad y representan una vía final de aproximación a la resistencia a las acciones de insulina y de leptina, asociada a la obesidad. La expresión de TNF- α , incrementada en los adipocitos de sujetos obesos, inactiva la maquinaria ejecutiva del receptor de insulina y, en consecuencia, induce resistencia a la insulina. La similitud entre adipocitos y macrófagos va más allá de la producción de citoquinas. Ambos tipos celulares expresan PPAR- γ , una diana de fármacos sensibilizadores a la insulina, como se indicó con anterioridad; un factor de transcripción que ha sido considerado «el último de los genes frugales», dado su papel en la acumulación de lípidos. También son características de la obesidad la infiltración del tejido adiposo por macrófagos y la producción por parte de los adipocitos obesos de proteína quimiotáctica de monocitos y de macrófagos —*macrophage and monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1—. La línea que separa macrófagos y adipocitos se difumina aún más con la expresión de la hormona polipeptídica resistina, que debilita la respuesta a la insulina y cuyos niveles plasmáticos incrementan en la resistencia periférica a la insulina. La resistina se expresa exclusivamente en adipocitos en el ratón, pero en humanos, de modo predominante en macrófagos. La resistina pertenece a una familia de proteínas secretadas y relacionadas entre ellas denominada RELM (*resistin-like molecules*) y FIZZ (*found in inflammatory zone*).

58. M. W. Schwartz y D. Porte, «Viewpoint: Diabetes, obesity, and the brain», *Science*, 2005, 307:375-379; P. Joshua, Thaler y David E. Cummings, «News & Views – Food alert», *Nature*, 2008, 452:941-942.

59. A. J. Kremen, J. H. Linner y C. H. Nelson, «An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine», *Ann. Surg.*, 1954, 140, 439-448.

60. C. G. Solomon y R. G., Dluhy, «Bariatric surgery – Quick fix or long-term solution?», *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 2751-2753; E. J. DeMaría, «Clinical therapeutics: Bariatric surgery for morbid obesity», *N. Eng. J. Med.*, 2007, 356 (21):2176-2183.

7. CÁNCER

1. Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. *Entendiendo el cáncer*. <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/espanol/cancer>. E. Santos y A. Fernández Medarde, «¿Qué es el cáncer?», en Pedro García Barreno (ed.), *50 años de ADN. La doble hélice*. Espasa Calpe-Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales, Madrid, 2003:269-310.

2. Cushman D. Haagensen, «An exhibit of important books, papers, and memorabilia illustrating the evolution of the knowledge of cancer. For the Graduate Forthnight on tumors at the New York Academy of Medicine», *American Journal of Cancer*, 17-28 de octubre de 1932, 18:42-126.

3. Véase papiro Ebers, en nota 3 del capítulo 1: «Humores y discrasias».

4. «Guerra contra el cáncer». *Statement about the National Cancer Act.*, 23 de diciembre, 1971: «*The enactment of this legislation culminates a yearlong effort to launch an unprecedented attack against cancer [...] With the enactment of the National Cancer Act, the major components for our campaign against cancer are in place and ready to move forward*».

5. La revista *The New England Journal of Medicine* ha iniciado una serie de revisiones sobre la «biología molecular del cáncer». La primera de ellas —Carlo M. Croce, «Oncogenes and cancer»— apareció en el n.º 5, págs. 502-511, del vol. 358, correspondiente al día 31 de enero de 2008. Citamos también: R. S. Cobel, «Angiogenesis», 358 (19):2039-2049. Véase igualmente: W. W. Gibbs, «Untangling the roots of cancer», *Scientific American*, 2003, 289 (1):49-57; S. J. Giorgianni (ed.), «A new focus on cancer», *The Pfizer Journal. Perspectives on health care and biomedical research*, 2005, 9 (1). En www.thepfizerjournal.com. P. Kibertis & J. Marx (eds.), (2002) «Genome Instability». Introduction [P. Kibertis & J. Marx, «To unstable path to cancer», 543]. News [J. Marx, «Debate surges over the origins of genomic effects in cancer», 544-546]. Reviews and viewpoint [J. Rouse *et al.*, «Interfaces between the detection, signalling, and rrepair of DNA damage», 547-551]. R. D. Kolodner *et al.*, «Maintenance of genome stability», 552-557. A. M. Carr, «Checking that replication breakdown is not terminal», 557-558. K. Nasmyth, «Segregating sister genomes», 559-565. R. S. Maser *et al.*, «Connecting chromosomes, crisis, and cancer», 565-569]. *Science*, 297 (26 julio), 543-569. P. A. Kiberstis y J. Travis (eds.), (2006) Special Section: Celebrating a glass half-full. News [K. Garber, «Energy deregulation: licensing tumors to grow», 1158-1159; J. Marx, «Autophagy: is it cancer's friend or foe?», 1160-1161]. Perspectives [H. Varmus, «The new era in cancer research», 1162-1165; W. S. Dalton & S. H. Friend, «Cancer biomarkers – An invitation to the table», 1165-1168; R. Weissleder, «Molecular imaging in cancer», 1168-1171; R. S. Kerbel, «Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer?», 1171-1175; J. Baselga, «Targeting tyrosine kinases in cancer: the second wave», 1175-1178]. *Science*, 312 (26 de mayo), 1157-1178. *Nature Milestones* (2006) Cancer. *Nature Milestones / Cancer*, abril S7-S23.

6. Carl Zimmer, «Evolved for cancer?», *Scientific American*, 2007, 296 (1):52-59.

7. Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg, «The hallmarks of cancer», *Cell*, 2000, 100 (1):57-70. A. F. Chambers, A. C. Groom e I. C. MacDonald, «Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites», *Nature Reviews/Cancer* 2, agosto de 2002:563-572. P. M. Comoglio (Series editor) (2002), Perspective Series: «Invasive growth». *The Journal Clinical Investigation*: P. M. Comoglio & L. Trusolino, «Invasive growth: from development to metastasis», 109 (7):857-861. A. Danilkovitch-Miagkova y B. Zbar, «Dysregulation of Met receptor tyrosine kinase activity in invasive tumors», 109 (7):863-867. M. Conacci-Sorrell, J. Zhurinsky y A. Ben-Ze'ev, 109 (8):987-992. Y. Goshima, T. Ito, Y. Sasaki y F. Nakamura, «Semaphorins as signals for cell repulsion and invasion», 109 (8):993-998. C. Brakebusch, D. Bouvard, F. Stanchi, T. Sakai y Fässler, «Integrins and invasive growth», 109 (8):999-

1005. W. C. Hahn y R. A. Weinberg, «Rules for making human tumor cells», *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347 (20):1593-1603.

8. L. Hofseth, S. P. Hussain y C. C. Harris, «25 years after its discovery», *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004, 25:177-181.

9. Ciclo celular o ciclo de división celular es un conjunto ordenado de acontecimientos que conduce a la división de una célula eucariótica en dos células hijas idénticas. Consta de cuatro fases: G1, S, G2 (colectivamente denominadas interfase) y M. La fase M comprende dos procesos íntimamente acoplados: mitosis, en el que los cromosomas de la célula, una vez duplicados, se distribuyen entre las que han de ser dos células hijas, y citoquinesis o división o separación física del citoplasma en dos células hijas, cada una de ellas con idéntica dotación cromosómica. Las células que temporal y reversiblemente han detenido su programa de proliferación se dice que han entrado en un estado de quiescencia o G0; mientras que aquellas células que paran definitivamente tal programa, por envejecimiento o por acumulo de lesiones de su ADN, se definen como senescentes. El término posmitótico se utiliza, en ocasiones, para referirse a células tanto quiescentes como senescentes. Los acontecimientos moleculares que controlan el ciclo celular están ordenados direccionalmente; es decir, el proceso ocurre en una secuencia determinada y es imposible revertir el ciclo. En el proceso, existen dos tipos de moléculas claves denominadas, en conjunto, factores de promoción de la maduración celular —ciclínas y quinasas dependientes de ciclínas—, y una serie de puntos específicos de control. Véase M. Malumbres y M. Barbacid, «To cycle or not to cycle: A critical decision in cancer», *Nature Reviews/Cancer* 1, diciembre de 2001:222-231. B. Marte (ed.), (2004), «Nature insight: Cell division & Cancer». Introduction [C. Sawyers, «Targeted survey therapy», 294-297]. Review articles [J. Massagué, «G1 cell-cycle control and cancer», 298-306. S. W. Lowe *et al.*, «Intrinsic tumor suppression», 307-315. M. B. Kastan *et al.*, «Cell-cycle checkpoints and cancer», 316-324. P. A. Beachy *et al.*, «Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis», 324-331. N. A. Bhowmick *et al.*, «Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression», 332-337. Ah Rajagopalan *et al.*, «Aneuploidy and cancer», 338-41], *Nature* 432, (18 de noviembre), 293-341. P. Nurse, Y. Masui y L. Hartwell (1998) – Lasker Basic Medical Research Award. Understanding the cell cycle: Past, present and future. Learning from the history of cell-cycle research. Metaphores for the cell cycle. *Nature Medicine*, 4 (10):1103-1106.

10. Se denomina apoptosis al conjunto de reacciones bioquímicas que tienen lugar en la célula y que concluyen con su muerte de una forma ordenada y silenciosa; un proceso también llamado muerte celular programada, término acuñado para describir la muerte de las células que ocurría en lugares y momentos determinados como eventos programados dentro del plan de desarrollo del organismo. La célula apoptótica sufre una serie de cambios morfológicos que la definen como tal: la membrana plasmática se altera y adopta una apariencia abollonada, burbujeante o en ebullición; el volumen celular se reduce considerablemente y el citoplasma se condensa. El núcleo empequeñece y la cromatina se hace más densa para, finalmente, llegar a su fragmentación, que tiene lugar en una serie de trozos de tamaño variable —una escalera de subunidades regulares que resultan del corte al azar entre los nucleosomas—. La célula apoptótica, que ofrece un aspecto colapsado, será fagocitada por macrófagos o por células vecinas, evitando así la respuesta inflamatoria local ocasionada en la necrosis, cuando la célula, al romperse, libera su contenido al medio. Como función necesaria para evitar la sobreproducción celular —oposición a la mitosis—, se sospechaba de su existencia, pero es un proceso ordenado y «silencioso» que no produce reacción tisular y, por ello, difícil de captar. La apoptosis es un fenómeno biológico fundamental, permanente, dinámico e interactivo, en el que coexisten mecanismos pro y anti apoptóticos, regulados genéticamente, que actúan de forma activa (consumen energía) y equilibrada. Las primeras

observaciones que se realizaron del fenómeno de la muerte celular programada fueron hechas en el contexto del desarrollo —escultura y remodelación de distintas estructuras durante el proceso de morfogénesis—; luego se relacionó con el control de la sobreproducción de células, la eliminación de las células defectuosas y la selección celular. Dentro de la maquinaria que lleva a cabo el programa de apoptosis, los miembros ejecutores son una serie de proteasas englobadas bajo el nombre de caspasas (cisteinil-aspartato proteasas). Se han descrito una docena de caspasas en células humanas; algunas caspasas son «iniciadoras» y otras «efectoras» o ejecutoras del proceso catalítico, actuando sobre las endonucleasas responsables directas de la fragmentación cromatínica. El destino de una célula de morir o sobrevivir está determinado por las diferencias en la expresión de estas proteínas; algunas actúan como promotoras y otras como inhibidoras de las señales de apoptosis. Sydney Brenner, John Sulston y Robert Horvitz recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 2002, «por sus estudios sobre los programas de muerte celular durante el desarrollo y de los factores reguladores del proceso de apoptosis». Véase R. A. Lockshin y Z. Zakeri, «Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory», *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2, julio de 2001:545-556. H. Okada y T. W. Mak, «Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells», *Nature Reviews/Cancer*, 4 de agosto de 2004:592-603. S. J. Riedl e Y. Shi, «Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis», *Nature Reviews/Molecular Cell Biology*, 5, noviembre de 2004:897-907.

11. Toren Finkel, Manuel Serrano y María A. Blasco, «The common biology of cancer and ageing», *Nature*, 2007, 448:767-774.

12. A comienzos del siglo XX, los biólogos interesados en el estudio del desarrollo del sistema nervioso sostenían ideas contradictorias sobre la manera en la que los axones de las células nerviosas se formaban, inicialmente, en el embrión. La disputa venía de antiguo; en 1886, el embriólogo Wilhelm His (1831-1904) había postulado que la neurona primitiva o neuroblasto producía su axón gracias al crecimiento de una extensión del citoplasma, que continuaba estirándose hasta que su extremidad anterior tomaba contacto con un órgano sensitivo periférico o con una fibra muscular. Este punto de vista fue apoyado por Ramón y Cajal (1852-1934) en 1890. Los oponentes de His y de Cajal defendían la hipótesis de la «cadena celular», que proponía que el axón se formaba por la fusión de una cadena continua de células inicialmente separadas que se extendía desde el neuroblasto hasta las estructuras periféricas a las que estaba destinado a inervar.

Un zoólogo norteamericano, Ross Granville Harrison (1870-1959), zanjó la discusión. A la edad de dieciséis años, Harrison entró en la Universidad Johns Hopkins como alumno externo. Estudió biología, matemáticas y latín y griego clásico. Habiendo obtenido el grado escolar —bachillerato— en sólo tres años, se enroló en la Hopkins planeando ampliar sus estudios en biología y matemáticas, pero durante el verano del año 1890 participó en un proyecto sobre la embriología de los moluscos. Su fascinación con el tema fue tal, que la embriología condicionó toda su actividad posterior. Se trasladó a Bonn, donde estudió Medicina entre los años 1892 y 1899. Interrompió su estancia en Alemania durante el año 1894, cuando retornó a Baltimore para escribir y defender su tesis doctoral, a raíz de lo que fue nombrado instructor en la facultad de Medicina de la Johns Hopkins. Ello le obligó, mientras concluía sus estudios de Medicina en Bonn, a dictar cursos en aquella Universidad, algo bastante complicado en la época anterior a los viajes comerciales en avión. Nada más concluir sus estudios de Medicina en Bonn, la Hopkins le incorporó a su facultad de Medicina en calidad de profesor asociado. Durante sus primeros diez años en este centro publicó más de veinte trabajos, a la vez que fundó el *Journal of Experimental Zoology*. Interesado en el desarrollo del sistema nervioso periférico, sus trabajos de investigación en la histogénesis de los nervios periféricos en embriones de anfibios y peces le llevaron a la conclusión de que

His y Cajal estaban en lo cierto, pero con sus propias palabras, «los métodos histológicos ordinarios no eran apropiados para responder definitivamente a la cuestión sobre el origen de las fibras nerviosas». Apuntó que la mejor manera para resolver el problema era idear un método de estudio «mediante el que el extremo de crecimiento de un nervio pudiera observarse directamente in vivo, y que una hipótesis correcta debería considerar que lo que sucede es que la fibra nerviosa se extiende durante el desarrollo embrionario desde los centros nerviosos hasta la periferia». Basándose en esta idea, Harrison extirpó fragmentos de médula espinal de embriones de rana y los colocó en una solución salina, pero el tejido no sobrevivió. Más tarde, probó en un medio semisólido, la gelatina, pero tampoco tuvo éxito.

Comentan Friedman y Friedland que a finales del verano o al comienzo del otoño del año 1906, Harrison, profesor asociado, con treinta y seis años de edad, abordó el estudio que le haría inmortal. Lo presentó, en mayo de 1907, en una reunión de la Sociedad de Biología y Medicina Experimental y lo publicó aquel mismo año en *Anatomical Record*: «El método empleado consiste en aislar trozos de tejido embrionario capaces de originar fibras nerviosas [...] y observar su desarrollo posterior. Las muestras se toman de embriones de ranas de unos tres milímetros, estadio en el que —inmediatamente después del cierre de los pliegues medulares— no hay diferenciación visible de elementos nerviosos. Después de una disección cuidadosa, la muestra de tejido se pipetea con una pipeta fina sobre un cubreobjetos encima del que se ha depositado una gota de linfa fresca extraída inmediatamente antes de uno de los sacos linfáticos de una rana adulta. La linfa se coagula casi inmediatamente, manteniendo el tejido en una posición fija. El cubreobjetos se invierte sobre un portaobjetos excavado, y el borde de aquel se sella con parafina. Cuando se toman precauciones asépticas elementales, los tejidos «vivirán» bajo estas condiciones durante una semana y, en algunos casos, las muestras se han mantenido «vivas» durante casi cuatro semanas. Estas muestras pueden observarse fácilmente bajo grandes aumentos». Harrison pudo observar directamente, hora a hora, el crecimiento de los axones de neuroblastos, proporcionando pruebas rigurosas y definitivas a la hipótesis de His y de Cajal.

Como consecuencia o no, del éxito de su trabajo, la Universidad de Yale le ofreció la dirección del departamento de Zoología y la cátedra de Anatomía comparada, además de construir un nuevo edificio —*Osborn Building*— en el campus universitario para albergar tales actividades y que se inauguró en el año 1913. Harrison continuó sus trabajos de embriología experimental —en especial sobre trasplantes de miembros en el embrión— y sobre el desarrollo de las técnicas de cultivo tisular que enseñó a todo aquel que se acercaba a su laboratorio. Para él, los estudios embriológicos era el tema central de su investigación, mientras que siempre consideró el cultivo de tejidos como mera herramienta. En el año 1917, Estados Unidos declaró la guerra a Alemania, lo que condujo al germanófilo Harrison a una posición difícil. Aquel año, el Comité Nobel recomendó a Harrison para el premio, no por el desarrollo del cultivo de tejidos, sino por sus investigaciones sobre el desarrollo de las fibras nerviosas. Sin embargo, a causa, en principio, de la guerra, el Instituto Nobel se reservó los premios en Fisiología o Medicina, en Física y en Química; sí se otorgaron, en cambio, los de Literatura —Kart A. Gjellerup (1857-1919), por su variada y rica poesía que está inspirada en nobles ideales, y Henrik Pontoppidan (1857-1943), por sus descripciones auténticas de la vida actual de Dinamarca—, y Paz —Comité Internacional de la Cruz Roja—. El Comité Nobel volvió a considerarlo candidato en el año 1933, en el que fueron finalistas Harrison y Thomas Hunt Morgan (1866-1945), un distinguido genetista. El Comité optó por Morgan «por sus descubrimientos referentes al papel jugado por los cromosomas en la herencia», concluyendo que el cultivo de tejidos era una técnica de valor más limitado y que, además, habían transcurrido demasiados años desde su implantación en el año 1907. Abandonó Yale en el año 1938 para hacerse cargo de la dirección del National Re-

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

search Council, donde desempeñó un papel clave en el desarrollo de la organización de la ciencia moderna. Al finalizar la Segunda Guerra Mundial retornó a Yale, donde permaneció hasta el año 1949. Murió a los ochenta y cinco años de edad a causa de una caída.

Harrison no fue, de hecho, el primero en conseguir células vivas fuera del organismo. En el año 1885, Wilhelm Roux (1850-1924) había trasplantado muestras de embrión de pollo en medio salino templado, en donde consiguieron sobrevivir durante algunos días; y Arnold en aquel mismo año y Jolly en 1903, transfirieron leucocitos de batracios a un medio salino o a un suero y observaron movimiento y división celulares. Sin embargo, se considera a Harrison el padre de los cultivos de tejidos ya que sus experimentos demostraron que, adaptando el método de la gota pendiente sobre un portaobjetos excavado —técnica que era usada por los bacteriólogos—, no solo era posible conservar los tejidos «vivos» *in vitro* durante varias semanas, sino que el procedimiento era un método de investigación capaz de aportar una contribución fundamental al conocimiento biológico.

Alexis Carrel (1873-1944) estudió en la facultad de Medicina de Lyon. Tanto destacó que fue nombrado director del departamento de Cirugía unos pocos años después de su graduación. Mientras estaba en la facultad hizo su principal contribución a la medicina: la sutura vascular terminoterminal. Una técnica, hasta entonces, condenada al fracaso. Corría el año 1902. Al parecer, Carrel era tan irascible y arrogante como Pasteur; tenía una personalidad difícil. Abandonó Francia para trasladarse a Montreal en el año 1904 y, al año siguiente, se mudó al Hull Physiological Laboratory de la Universidad de Chicago. Después de asistir a una conferencia de Harrison, Carrel envió a su ayudante, el doctor Montrose Burrows, a Yale para aprender las técnicas de cultivo de tejidos. Durante aquella estancia, Burrows hizo importantes contribuciones; particular importancia tuvo su descubrimiento de que el plasma de pollo era mucho mejor medio de cultivo que la linfa de rana coagulada. Tras su estancia en el laboratorio de Harrison, Burrows volvió a Chicago y permaneció dos años junto a Carrel; tiempo durante el que cultivaron tejidos embrionarios y adultos de animales y humanos y tejidos cancerosos. Tras aquella temporada, Burrows se trasladó a la Universidad de Cornell, en la que permaneció hasta el año 1915, cuando se pasó a la práctica privada y se interesó por la enfermedad cancerosa. Años después escribiría una carta a un amigo en la que revelaba que Franklin P. Mall —embriólogo y jefe del departamento de Anatomía en la Universidad de Johns Hopkins, quien acogió a Harrison tras su incorporación a aquella Universidad— le había confesado que fue él quien dio la idea de crecer tejidos *in vitro*, y que Harrison había sido un mero técnico de laboratorio en su desarrollo. Comentan Friedman y Friedland que no existe evidencia alguna de tales afirmaciones.

Carrel publicó su primer artículo sobre cultivo de tejidos en el año 1911, asegurándose de que los medios de comunicación se enteraran de ello. Durante los primeros meses del siguiente año cultivó tejido cardíaco en plasma coagulado de pollo, consiguiendo mantener vivo aquel cultivo durante ciento veinte días. Carrel, que adoraba la publicidad, lo propagó a los cuatro vientos. Cuando en octubre de aquel año recibió el Premio Nobel, un periódico publicó: «Mantiene corazones vivos en el tubo de ensayo y gana treinta y nueve mil dólares del premio Nobel». En un número considerable, los científicos americanos creyeron que el galardón se debía a su trabajo en el campo del cultivo de tejidos y no por sus aportaciones a la sutura vascular y al trasplante de órganos. Carrel delegó los cultivos de tejidos en Albert Eberling, quién modificó sustancialmente la técnica. Extirpó un pequeño trozo —del tamaño de una cabeza de cerilla, un explante— de corazón de embrión de pollo, que colocó en el fondo de un frasco de vidrio especialmente diseñado junto con una gota de plasma de sangre de pollo y otra gota de un extracto acuoso obtenido por trituración de tejido embrionario; plasma y extracto acuoso formaban un coágulo que albergaba el explante. Eberling observó un crecimiento muy rápido de las células del explante que, en pocos días, habían

alcanzado los bordes del coágulo y habían consumido todo el nutriente disponible. Seccionó por la mitad la masa formada y puso cada trozo resultante en un nuevo frasco de cultivo añadiendo plasma y fluido embrionario. Eberling manifestaría que había continuado estas divisiones a partir de un explante original durante treinta y cuatro años, y que había eliminado la última generación celular en 1946, dos años después de la muerte de Carrel. A lo largo de este tiempo se fue gestando la leyenda del «corazón inmortal de pollo». El *New York World Telegram* llamaba a Carrel cada día de Año Nuevo para comprobar el estado de las células, y publicaba un editorial para conmemorar el nuevo aniversario. Carrel se hizo más famoso que cuando obtuvo el premio Nobel.

Con todo, una técnica de laboratorio, al observar uno de los frascos, notó que la mayoría de las llamadas células inmortales se agrupaban en el centro del coágulo, pero que un pequeño grupo de ellas se apoltonaba algo separado del resto. Preguntó la razón, pero el jefe de los técnicos contestó que no tenía importancia. La técnica de laboratorio siguió su particular investigación y comprobó que, cada mañana, cuando se añadía el extracto embrionario fresco para mantener la vitalidad del cultivo, se introducían inadvertidamente y a la vez nuevas células embrionarias. Después de todo, comentaría la técnica, las células cardíacas de pollo no eran inmortales; eran actualizadas con nuevas células vivas cada vez que se alimentaba el cultivo. Años después, la técnica se trasladó a Puerto Rico donde, en 1963, treinta años después de su estancia en el laboratorio de Carrel, asistió a una conferencia de Leonard Hayflick en la Universidad. Hayflick dijo que mientras Carrel había mantenido que las células normales eran inmortales, él había demostrado que no lo eran, aunque manifestó que muchos investigadores creían que Carrel estaba en lo cierto. Terminada la conferencia, la técnica manifestó que era Carrel quien estaba equivocado. El secreto guardado durante treinta y tres años —comentan Friedman y Friedlan— era que el trabajo de Carrel era fraudulento. Los trabajos de Hayflick demostraron que las células normales no se dividen indefinidamente.

Por otro lado, hace más de cincuenta años, hubo una fuerte competitividad entre los investigadores oncológicos por mantener una línea celular cancerosa *in vitro*. Warren Lewis había conseguido cultivar diversos cánceres murinos sin cambios apreciables en su apariencia. Sin embargo, a pesar de miles de intentos, nadie había logrado crecer células humanas *in vitro* más allá de unas pocas semanas. La posibilidad se dio en el mes de febrero de 1951. El doctor George Gey y su esposa Margaret, del Hospital de la Universidad Johns Hopkins, tomaron una pequeña muestra de un tumor de cuello de útero de una mujer de treinta años de edad, Henrietta Lacks. Los ginecólogos que extirparon el tejido observaron que el aspecto macroscópico, grosero, del tumor no aparentaba un cáncer usual de cérvix; el tejido era rojo, no pálido, y estaba atravesado por gruesos vasos. Los patólogos diagnosticaron un cáncer típico, originado a partir de las células que tapizan el cérvix: un cáncer epidermoide. Una revisión post mórten reveló que el cáncer era de extirpe glandular —adenocarcinoma—, no epitelial; el error le costó la vida a la paciente. En vez de cirugía radical, que hubiera sido el tratamiento indicado, la señora Lacks recibió radioterapia, a la que el cáncer particular que padecía es insensible. El cáncer se propagó y la paciente murió a los ocho meses. Por su parte, y a diferencia de otros explantes, las células del tumor mostraron un crecimiento exuberante, y se mostraban tan resistentes que podían distribuirse por correo a cualquier parte y sobrevivían. Los paquetes que contenían las células —células HeLa, por HENrietta LACKs— se conocieron como HeLagramas. Las células HeLa parecían perfectas para cualquier experimento. Los hijos de la señora Lacks descubrieron, veinte años después, la historia de las células procedentes del tumor de su madre; toda ella realizada a espaldas de la paciente y de la familia, y sin su consentimiento. La exigencia actual de recabar el consentimiento informado del paciente para investigar

muestras procedentes del mismo tiene su origen, en una gran parte, en la historia de las células HeLa.

Durante cincuenta años, las células HeLa han sido herramienta fundamental en los laboratorios del mundo. Gran parte del conocimiento actual se ha debido a la disponibilidad de tales células y de otras líneas celulares. Se han utilizado en investigación oncológica, para el estudio de vías metabólicas, comportamiento celular ante xenobióticos y radiaciones o para analizar diversos tipos de vacunas. Todo ello asumiendo que, en cada experimento, estaba perfectamente definido el tipo celular utilizado. En el año 1966 la ATCC (American Type Cultural Collection) quiso establecer «cultivos celulares auténticos». Proporcionó a Stan Gartler dieciocho líneas celulares humanas supuestamente identificadas. Gartler investigó la expresión de una determinada enzima —glucosa-6-fosfato deshidrogenasa—. Los individuos expresan la forma A o la forma B; la forma A se encuentra casi exclusivamente en gente de color. HeLa y las otras diecisiete líneas expresaban la forma A y también compartían otra enzima polimórfica (el polimorfismo génico permite la identificación individual). Stan Gartler sugirió que, tal vez, las dieciocho líneas celulares fueran células HeLa. En 1961 un especialista en cultivo de tejidos había señalado que la mera corriente de aire era capaz de transportar células HeLa desde una placa de Petri sin cubrir; que las células así movilizadas eran capaces de contaminar cualquier otro tipo de cultivo y que, dada su vigorosa capacidad de replicación, reemplazarían a las células originales en no más de un par de semanas. Las líneas celulares proporcionadas por la ATCC debían de haber sufrido tal contaminación. Si ello era así, cientos de ayudas y de trabajos se habrían realizado sobre falsas líneas celulares. Consciente de lo que aquello podría significar, Gartler defendió que la identificación de contaminación celular cruzada tenía relativa importancia, y que cualquier científico competente podía autenticar la línea celular con la que trabajaba. Cuando el asunto se había calmado apareció en escena un perfeccionista del laboratorio, el doctor Walter Nelson-Rees. En la década de 1970 desarrolló potentes técnicas para autenticar líneas celulares. Con muy poca consideración respecto a los costes personales o las sensibilidades de los científicos, reveló, con nombres y apellidos, los errores cometidos respecto a contaminaciones cruzadas de células HeLa. A comienzos de la década de 1980 cada línea celular cancerosa, con o sin razón, era una línea HeLa sospechosa. El mismo año en que Nelson-Rees se retiró, el editor de una influyente revista describió a los individuos como Nelson-Rees de «vigilantes autonombrados» y afirmó que sería trágico si corrompieran los civilizados hábitos de los científicos. Con tales actitudes y con Nelson-Rees retirado, los «hábitos civilizados» de ignorancia, complacencia y decepción quedarían, de nuevo —comenta John R. Masters—, impunes. Se estima que, hoy, aproximadamente el veinte por ciento de las líneas celulares utilizadas en los laboratorios de todo el mundo están falsamente etiquetadas, principalmente a causa de contaminación intraespecies. Las propias células HeLa se utilizan con otros muchos nombres con falsos descriptores. El caos y el fraude —deliberado o no— se toleran.

Las células HeLa son hoy más importantes incluso que cuando fueron cultivadas por vez primera por George Gey hace cincuenta años; han sido y continuarán siendo el sistema modelo de célula cancerosa que es utilizado por la inmensa mayoría de investigadores en el campo del cáncer. Sin embargo, la historia HeLa también evidencia las consecuencias cuando la revisión por pares fracasa y, con ello, se produce una ausencia de control de calidad.

El cultivo de tejidos, desarrollado por Harrison, fue seleccionado por Meyer Friedman y Gerald W. Friedland como uno de los diez descubrimientos más importantes en medicina de todos los tiempos. La técnica desarrollada por Harrison ha hecho posible el estudio de los organismos vivos a nivel celular e incluso en el molecular —sirva de ejemplo el trabajo de Brown y Goldstein—; también ha permitido el desarrollo de las vacunas modernas, incluida

la de la poliomielitis. El cultivo celular abrió las puertas a la investigación sobre el cáncer y sobre el sida, y es una herramienta imprescindible para comprender los mecanismos básicos de numerosas enfermedades.

13. L. Hayflick, «Mortality and immortality at the cellular level», *Biochemistry*, 2007, 62:1180-1190.

14. Carlos López-Otín y Christopher M. Overall, «Protease Degradomics: A New Challenge for Proteomics», *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3:509-519.

15. Christopher M. Overall y Carlos López-Otín, «Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era», *Nature Reviews/Cancer*, 2002, 2:657-672.

16. I. J. Fidler, «Perspectives – The pathogenesis of cancer metastasis: the seed and soil hypothesis revisited», *Nature Reviews/Cancer*, 2003, 3:1-6.

17. Y. Kang, P. M. Siegel, W. Shu, M. Drobnjak, S. M. Kakonen, C. Cordón-Cardo, T. Guise y J. Massagué, «A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone», *Cancer Cell*, junio de 2003, 3:537-549.

18. K. Jain Rakesh, «Taming vessels to treat cancer», *Scientific American*, 2008, 298 (1): 40-47; S. A. Stacker, M. G. Achen, L. Jussila, M. E. Baldwin y K. Alitalo, «Lymphangiogenesis and cancer metastasis», *Nature Reviews/Cancer*, agosto de 2002, 2:573-583.

19. Los marcadores tumorales son rasgos cuantificables que ayudan a los médicos a identificar, en una población, quién está en riesgo de padecer la enfermedad, a diagnosticarla precozmente, a seleccionar el mejor tratamiento y a monitorizar la respuesta. Tales biomarcadores existen en formas diferentes. Los más tradicionales son las mamografías y los niveles circulantes en sangre de PSA (antígeno próstata-específico). Con la completitud de la secuenciación de ADN, citometría de flujo o espectrometría de masas— ha hecho que el universo de biomarcadores con potencial de información oncológica se haya expandido enormemente. El poder de estas aproximaciones de base molecular y su aplicabilidad directa en clínica humana permite ya, en ocasiones, identificar «patrones» moleculares potencialmente más fiables, como indicadores del estadio de la enfermedad, que el manejo de variables o marcadores individuales. Los avances paralelos en las tecnologías de imagen molecular abren la posibilidad de que biomarcadores moleculares pertinentes (por ejemplo, que marquen la respuesta a la terapia) puedan ser monitorizados en pacientes con cáncer, en tiempo real. En conjunto, estos nuevos biomarcadores tendrán cada vez un papel más importante a la hora de clasificar los tumores y orientar las decisiones terapéuticas. La información molecular y celular sobre la enfermedad del paciente se recoge a partir de diferentes fuentes, desde tejido tumoral hasta células/tejidos del paciente que, se conoce, influyen sobre el comportamiento del tumor, y, también, de los fluidos orgánicos de aquel. Esta información será capturada de muchas formas: biochips, espectrometría de masas, citometría de flujo, etcétera. El panel que resulta de biomarcadores ayudará al médico a detectar de manera precoz el tumor, a diagnosticar el cáncer y a preguntar, con precisión creciente, cuestiones fundamentales: ¿quién está en riesgo de padecer cáncer?, ¿cómo es de agresivo un tumor?, ¿metastatizará?, ¿en qué órgano?, ¿cómo debe ser tratado el paciente?, ¿cómo responderá el paciente al tratamiento?, ¿por qué el tumor ha desarrollado resistencia frente al tratamiento? o ¿cuál es el pronóstico?

20. La imagen molecular pretende identificar la localización anatómica del tumor en fases muy precoces —en teoría en un estadio de dos o pocas más células— y permite estudiar en tiempo real la progresión del tumor y de su respuesta terapéutica. La imagen molecular es un campo emergente en el que las modernas herramientas de la biología molecular y celular están convergiendo con las de la imagen clínica no invasiva. Sus objetivos son desarrollar tecnologías que permitan visualizar, en tiempo real, acontecimientos molécula-celulares

in vivo. La base de la imagen molecular es la tecnología PET, siglas —correspondientes a la denominación original, inglesa, de la técnica: Positron Emission Tomography— por las que se conoce la imagen mediante tomografía de emisión de positrones. Si en un principio la técnica se encaminó hacia el estudio metabólico de diferentes sustratos —por ejemplo, masa tumoral hipercaptadora— y la ubicación de diferentes fármacos, en la actualidad la técnica bucea en la expresión génica. Ello, tanto de genes endógenos a partir de un proceso de hibridación *in vivo*, como de genes transfectados (gen terapéutico) que covehicular un gen reportero cuya expresión produce una proteína reportera. Esta proteína será detectada mediante una sonda adecuada. La técnica ha de permitir el seguimiento terapéutico y la detección de micrometástasis y de metástasis moleculares.

21. La comparación entre tejidos sanos y cancerosos ha permitido catalogar una miríada de diferencias en el maquiillaje biológico de los diferentes tumores. Análisis a gran escala han detallado la heterogeneidad de tales cambios a niveles genético y epigenético, así como los perfiles de expresión génica y las redes de señalización en un buen número de muestras. Este conocimiento ha permitido descubrir fármacos que atacan vías metabólicas específicas de determinados tipos de tumores.

Un biochip o *microarray* de ADN tiene por objetivo definir la «firma» molecular, marca o código de identificación de un determinado tumor, su comportamiento específico (grado de agresividad y donde metastatizará) y/o su respuesta a la terapéutica. Una colección (*array*) de ADN consiste en un número muy grande de moléculas de ADN ordenadas sobre un sustrato sólido, de manera que formen una matriz de secuencias en dos dimensiones. Estos fragmentos de material genético pueden ser secuencias cortas llamadas oligonucleótidos, o de mayor tamaño, ADNc (ADN complementario sintetizado a partir de ARNm) o bien productos de PCR (replicación *in vitro* de secuencias de ADN mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa). A estos fragmentos —todos ellos de una sola hebra (monocatenarios) de ADN—, inmovilizados en el soporte del microarray, se les denomina, con frecuencia, «sondas». Los ácidos nucleicos de las muestras a analizar se «marcan» por diversos métodos (enzimáticos, fluorescentes, etc.) y se incuban sobre el panel de sondas, permitiendo la hibridación (reconocimiento y unión entre secuencias complementarias) de secuencias homólogas. Durante la hibridación, las muestras de material genético marcadas se unirán a sus complementarias inmovilizadas en el soporte del chip, permitiendo la identificación y cuantificación del ADN presente en la muestra. Con posterioridad, el escáner y las herramientas informáticas permiten interpretar y analizar los datos obtenidos. Véase J. Quackenbush, «Current concepts: Microarray analysis and tumor classification», *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354 (23):2463-2504. B. Marte, A. Eccleston y D. Nath (senior eds.: «Nature Insight: Molecular cancer diagnostics», *Nature*, 2008, 452 (7187): 547-589 (C. L. Sawyers, «The cancer biomarker problem», 548-552; L. Chin *et al.*, «Translating insights from the cancer genome into clinical practice», 553-563; L. J. van't Veer *et al.*, «Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns», 564-570; S. M. Hanash *et al.*, «Mining the plasma proteome for cancer biomarkers», 571-579; R. Weissleder *et al.*, «Imaging in the era of molecular oncology», 580-589).

22. A. De la Chapelle, «Genetic predisposition to colorectal cancer», *Nature Reviews/Cancer*, octubre de 2004, 4:769-780; H. T. Lynch y A. De la Chapelle, «Hereditary colorectal cancer», *The New England Journal of Medicine*, 6 de marzo de 2003, 348:919-923; S. A. Narod y W. D. Foulkes, «BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond», *Nature Reviews/Cancer*, septiembre de 2004, 4:665-676.

23. Consejo genético: proceso de comunicación comprometido con los problemas humanos asociados con la ocurrencia o el riesgo de ocurrencia de un trastorno genético en una familia. La información pretende ayudar a un individuo y/o a una familia a: comprender los

hechos médicos del problema, entender el papel de la herencia, tomar una decisión y enfrentarse al hecho y a su posible recurrencia.

24. Los oncogenes resultan de la mutación de protooncogenes. Los oncogenes se asemejan a los protooncogenes en el sentido de que codifican la producción de proteínas involucradas en el control del crecimiento. Sin embargo, los oncogenes codifican versiones alteradas (o cantidades excesivas) de estas proteínas de control del crecimiento, alterando de esta manera el mecanismo de señalamiento del crecimiento de las células. Al producir versiones o cantidades anormales de proteínas de control del crecimiento celular, los oncogenes hacen que el mecanismo de señalización del crecimiento de la célula se vuelva hiperactivo e incontrolado. Ello a modo del pedal acelerador de un automóvil. La presencia de un oncogén es como pisar el acelerador, lo que provoca que las células crezcan y se dividan continuamente. Una célula cancerosa puede contener uno o más oncogenes, lo cual significa que uno o más componentes en este mecanismo serán anormales.

25. Un cuarto grupo de moléculas recientemente involucradas en el proceso oncogénico son los ARN microscópicos (microARN), pequeñas moléculas monocatenarias de ARN que se forman a partir de transcritos en forma de horquilla, codificados en los genomas de humanos, animales, plantas y virus. Los microARN forman una de las mayores familias génicas: cientos de miembros y, en las formas superiores de vida, más de mil. Los microARN son cortas secuencias —aproximadamente, veintidós nucleótidos— de ARN no codificante, que regulan la producción de proteínas mediante un mecanismo denominado emparejamiento de bases: la secuencia de nucleótidos en la banda microARN —ARN de interferencia— se acopla a la secuencia complementaria en una molécula de ARN mensajero (ARNm), de la misma manera que una llave se acopla en la correspondiente cerradura. Este proceso inhibe la traducción del mensaje del ARNm en la correspondiente proteína y, en ocasiones, provoca la degradación del ARNm²⁰. Diferentes datos indican que cada microARN puede controlar a cientos de genes diana. Recientemente se han correlacionado mutaciones de estas moléculas con diferentes cánceres humanos, y pudieran funcionar como supresores de tumores o como oncogenes; por ello se han denominado *oncomirs*. Se ha demostrado que reprimen la expresión de importantes genes relacionados con el cáncer, por lo que pudieran ser útiles en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer. Sidney Altman (1939) y Thomas R. Cech (1947) recibieron el premio Nobel de Química 1989 «por su descubrimiento de las propiedades catalíticas del ARN». Andrew Z. Fire (1959) y Craig C. Mello (1960), el premio Nobel de Fisiología o Medicina 2006 «por su descubrimiento del ARN de interferencia».

26. C. Lengauer, K. W. Kinzel y B. Vogelstein, «Genetic instabilities in human cancers», *Nature*, 17 de diciembre de 1998, 396:643-649.

27. Un trabajo reciente indica que la expresión reducida de un determinado gen supresor de tumores o la hiperexpresión de un oncogen incrementan y activan la población de células troncales en cultivos de células cancerosas mamarias humanas. Ello explicaría por qué mujeres cuyos cánceres de mama tienen pérdida del gen represor (*PTEN*) o copias extra del oncogen (*HER2*), tienen muy mal pronóstico. El meollo actual se centra en la célula original; los datos actuales apuntan hacia la translocación de genes en la que dos de ellos se juntan para expresar una proteína de fusión; una operación que tendría lugar en células progenitoras, aún inmaduras pero más evolucionadas que una célula ronal multipotente estándar. A pesar de que se conocen un pocos compuestos que inciden sobre el fenotipo de estas células y del impresionante crecimiento del interés por ellas, existe cierto escepticismo. J. Marx, «Cancer's perpetual source?», *Science*, 2007, 317:1029-1031.

28. Desde el año 1900 hasta 1970, los cirujanos aceptaron la idea de William Halsted de que el cáncer de mama metastatizaba, casi exclusivamente, por vía linfática; de ahí que la

operación indicada era la extirpación del tumor primario, los músculos pectorales y los linfáticos regionales, en bloque: mastectomía radical. A finales de la década de 1950, Bernard Fisher, en la Universidad de Pittsburg, se replanteó tal suposición, proponiendo que no era posible separar el papel de los vasos sanguíneos del de los linfáticos en la extensión del cáncer de mama y que las metástasis estaban gobernadas, en gran parte, por factores genéticos de las propias células cancerosas. Fisher, con la ayuda de los NIH, planteó, en el año 1971, los ensayos clínicos conducentes a evaluar los resultados de salud de pacientes con cáncer de mama avanzado y tratadas mediante mastectomía radical o por tumorectomía. Para gran sorpresa de la mayoría de los cirujanos, los amplísimos estudios controlados del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, que Fisher dirigió, demostraron que la tumorectomía e irradiación era tan eficaz como la mastectomía radical, en el tratamiento del cáncer de mama. Desde entonces, bajo los auspicios del Colegio Americano de Cirujanos, se realizan una serie de ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos, en diferentes tipos de cáncer.

29. La quimioterapia citotóxica y la radioterapia siguen siendo las herramientas más eficaces en el tratamiento del cáncer, pero no discriminan adecuadamente entre el tumor y las células normales; por ello causan efectos colaterales, en ocasiones muy graves. Los avances en la comprensión de las bases moleculares del cáncer —lo que ha sido posible gracias a la identificación y al análisis funcional de las alteraciones génicas oncoespecíficas— han abierto nuevas expectativas para el diseño de terapias que tengan por objetivo específico las vías moleculares que dirigen el crecimiento celular tumoral. En principio, las terapias oncoespecíficas deberán asumir mayor selectividad hacia las células cancerosas y, ya, algunas de ellas han demostrado su eficacia clínica. Ellas incluyen pequeñas moléculas que inhiben la actividad de determinadas proteína quinasas —por ejemplo, imatinib (Glivec®) y erlotinib, que atacan a la proteína quinasa ABL y al receptor de factor de crecimiento epidérmico (HER1/EGFR), respectivamente— y anticuerpos neutralizantes que inhiben receptores de señalización transmembranar —por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) que ataca a HER2—. Otras terapias específicas bloquean la actividad de moléculas en el microambiente del huésped que favorece el crecimiento del tumor —el anticuerpo bevacizumab (Avastin®) ataca a un factor de crecimiento que estimula el crecimiento de vasos sanguíneos en el tumor—. Hasta la fecha, la mayoría de tales estrategias farmacológicas han proporcionado muy escasos beneficios a la supervivencia de los pacientes, pero es de esperar que el refinamiento en el manejo de tales fármacos —como la combinación de fármacos y selección de pacientes, bio-orientadas— mejore las perspectivas. Gertrude B. Elion y George H. Hitchings fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1988 «por sus descubrimientos pioneros en fármacos oncotépicos».

30. Terapia génica es restaurar información génica ausente o silenciar otra errónea, debida a delección o mutación génica, mediante la inserción de material génico (farmagenes) o silenciando genes indeseables (noqueo génico). Véase <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy/genetherapy>.

31. P. M. Rosoff, «The two-edge sword of curing childhood cancer», *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355 (15):1522-1523.

32. Véase Wikipedia gardasil/HPV vaccine.

«Los hospitales con larga tradición de excelencia han demostrado con creces que la investigación potencia la actividad docente; que la docencia mejora la calidad asistencial, y que la asistencia abre nuevas vías de investigación».

Jack Masur

Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud, Estados Unidos¹

¹ «Hospitals with long traditions of excellence have demonstrated abundantly that research enhances the vitality of teaching; teaching lifts the standards of service, and service opens new areas of investigation». Jack Masur. NIH Clinical Center, USA.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- BREO, D. L., «MDs of the Millennium – The dozen who made a difference», *The Journal of American Medical Association*, 1990, 263:108, 110-113.
- BYNUM, WILLIAM F.; HARDY, ANNE; JACZYNA, STEPHEN; LAWRENCE, CHRISTOPHER y TANSY, E. M., *The Western Medical Tradition: 1800-2000*. Cambridge University Press, Cambridge, 2006.
- BYNUM, WILLIAM F. y PORTER, ROY (eds.), *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*, 2 vols. Routledge, Londres, 1993.
- *Medicine and the Five Senses*. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- CLENDENING, LOGAN (comp.), *Source Book of Medical History*. Dover Publications Inc., Nueva York, 1960.
- CONRAD, LAWRENCE I.; NEVE, MICHAEL; NUTTON, VIVIAN; PORTER, ROY y WEAR, ANDREW, *The Western Medical Tradition. 800 BC to AD 1800*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
- CORRESPONDENCE, «Medicine in the past Millennium», *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342:1365-1367.
- ELLIS, HAROLD, *A History of Surgery*. Greenwich Medical Media Ltd., Londres, 2001.
- FENSTER, JULIE M., *Mavericks, Miracles, and Medicine. The pioneers who risked their lives to bring medicine into the modern age*. The History Channel-Carroll & Graf Publishers, Nueva York, 2003.
- FRIEDMAN, MEYER y FRIEDLAND, GERALD W., *Medicine's 10 Greatest Discoveries*. Yale University Press, New Haven, 1998.
- GARCÍA BARRENO, PEDRO, *De pótimas y chips. La evolución de la medicina*. Espasa Calpe, Madrid, 2006.
- GEDEON, ANDRAS, *Science and Technology in Medicine. An illustrated account based on ninety-nine landmark publications from five centuries*. Springer, Nueva York, 2006.
- GOLUB, EDWARD S., *The Limits of Medicine. How science shapes our hope for the cure*. Times Book-Random House, Nueva York, 1994.
- INSTITUTE OF MEDICINE, *2020 Vision. Health in the 21st Century*. Institute of Medicine 25th Anniversary Symposium. National Academy Press, Washington D. C., 1996.
- KENNEDY, MICHAEL T., *A Brief History of Disease, Science and Medicine. From then ice age to the genome project*. Asklepiad Press, Mission Viejo, California, 2004.
- LE FANU, JAMES, *The Rise and Fall of Modern Medicine*. Carroll & Graf, Nueva York, 2000.
- LEWIS, CAROL, «Medical milestones of the last millennium», *FDA Consumer. The Magazine of the U.S. Food and Drug Administration*, 2000, 34 (2):8-13.
- LÓPEZ PIÑERO, JOSÉ MARÍA, *Antología de clásicos médicos*. Triacastela, Madrid, 1998.

EL LEGADO DE HIPÓCRATES

- MITCHEL, JULES, *History of Medicine*. Target Health Inc., Nueva York, 2006. (Véase www.targethealth.com).
- MOORE, FRANCIS D., *A Miracle and a Privilege. Recounting a half century of surgical advance*. Joseph Henry Press, Washington D. C., 1995.
- QUERIDO, A. (coord. ed.), *The Discipline of Medicine. Emerging concepts and their impact upon medical research and medical education*. North-Holland, Ámsterdam, 1994.
- RISSE, GUENTER B., *Mending Bodies, Saving Souls. A History of Hospitals*. Oxford University Press, Nueva York, 1999.
- SCHIMPF, STEPHAN C., *The Future of Medicine. Megatrends in health care that will improve your quality of life*. Tennessee, Thomas Nelson Inc., Nashville, 2007.
- SCHNEIDERMAN, LAWRENCE J. y JECKER, NANCY S., *Wrong Medicine. Doctors, patients, and futile treatment*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1995.
- STRAUS, EUGENE W. y STRAUS, ALEX, *Medical Marvels. The 100 Greatest Advances in Medicine*. Prometheus Books, Amherst, Nueva York, 2006.
- THE EDITORS, «Looking back on the Millennium in medicine», *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342:42-49.
- THOMAS, LEWIS, *The Youngest Science. Notes of a Medicine-Watcher*. Penguin Books, Nueva York, 1983.
- WEATHERALL, DAVID, *Science and the Quiet Art. Medical Research & Patient Care*. Oxford University Press, Oxford, 1995.
- WYKE, ALEXANDRA, *21st-Century Miracle Medicine. RoboSurgery, wonder cures, and the quest for immortality*. Plenum Trade, Nueva York, 1997.