Sinopsis Histórica y Vivencias de la Medicina Interna

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE GRANADA

SINOPSIS HISTÓRICA Y VIVENCIAS DE LA MEDICINA INTERNA

Discurso
leído el día ocho de abril de 1994
en el acto de recepción pública
por el
Excmo. Sr. Dr. D. Blas Gil Extremera

y

Contestación
del Académico Numerario
Ilmo. Sr. Dr. D. José Rico Irles

GRANADA
1994

SINOPSIS HISTÓRICA Y VIVENCIAS DE LA MEDICINA INTERNA

Discurso
leído el día ocho de abril de 1994
en el acto de recepción pública
por el
Excmo. Sr. Dr. D. Blas Gil Extremera

y

Contestación
del Académico Numerario
Ilmo. Sr. Dr. D. José Rico Irles

GRANADA
1994

I.S.B.N.: 84-604-9657-0
Depósito Legal: GR. 308 - 1994
Gráficas del Sur, S. A. - Boquerón, 6 - GRANADA

ÍNDICE

Pág.

Gratitudo et saludatio 3

I. El origen de la medicina 11
II. La edad media 13
III. El renacimiento y la reforma 15
IV. El siglo XVII. Individualismo científico 18
V. El siglo XVIII. Teorías y sistemas 21
VI. El siglo XIX. El progreso científico 25
VII. La enfermedad en el siglo XX 29
VIII. La medicina actual 34
IX. Trastornos motores esofágicos 37
X. Ulcus péptico 40
XI. Gastritis crónica 49
XII. Litiasis biliar 58
XIII. Cirrosis hepática 71
XIV. Diabetes e hipertensión: patologías asociadas 80
XV. Hipertensión arterial 96
XVI. Elementos traza en medicina interna 114
1. Magnesio 115
2. Selenio 127
3. Cinc 140
4. Cobre 152
XVII. La docencia 159
XVIII. La investigación 168
XIX. Etica y medicina 179

CONTESTACIÓN del Ilmo. Sr. D. José Rico Irles 191

GRATITUDO ET SALUDATIO

Sólo es nuestra la ciencia presente,
no la pretérita ni la futura.

JOHAN W. GOETHE

Excmo. Sr. Presidente
Excmo. y Magco. Sr. Rector
Ilmos Sres Académicos
Señoras, señores
Compañeros y amigos:

En este solemne y emotivo acto permítanme que estas primeras palabras sean de gratitud y recuerdo a todos cuantos han hecho posible que este momento pueda ser una realidad.

Vuestra generosidad y nó los propios méritos me otorgan el alto honor de ser recibido hoy en el seno de esta Real Academia de Medicina de Granada. Para ello, contraigo públicamente el firme propósito y deseo de corresponder a vuestra confianza y a la de esta docta Corporación con el trabajo y la dedicación sin reservas que ésta merece.

El comparecer hoy aquí no es solo un preceptivo reglamento sino, más bien, una inédita y anhelada vivencia largamente acariciada. Es un orgullo entrar a formar parte de esta insigne institución integrada por nombres tan ilustres. Algunos de ellos, aquí presentes alumbraron con su magisterio el sendero de mi formación médica. Los profesores Guirao Pérez, Ciges Juan, Peña Yañez, Rico Irles, Salvatierra Mateu, Hernández Meyer, Dulanto y Escofet —citados en cronológico orden, según las asignaturas que impartían e imparten en la licenciatura de medicina—; y otros, ya ausentes aunque su memoria sigue viva en nuestro recuerdo.

Este agradecimiento tiene un especial significado para el Prof. Peña Yañez. D. Arsacio, con certero tino, ha dirigido mis pasos durante años por el camino de la docencia, la investigación y la

clínica. El Prof. Rico Irles, al que agradezco profundamente la contestación a este discurso, forma parte esencial de mi trayectoria vital y universitaria. Su humanidad y certeros consejos disiparon muchas dudas en este largo periplo universitario.

En estos momentos vuela la memoria hacia la figura del Prof. García Torres ¡tantos momentos inolvidables unidos a D. Juan Antonio! De los primeros pasos por las salas de Médica 2, tengo en el recuerdo su amabilidad, intuición y talento clínicos de verdadero maestro. Maestro enamorado de Actualidad Médica, nuestra revista decana a la que tantos afanes, desvelos y sacrificios dedicara. Para mí es una honrosa responsabilidad permanecer al timón de esta nave tan querida por todos.

Reconocimiento y afecto a los compañeros y personal no facultativo del Servicio de Médica 2 y Departamento de Medicina. Su colaboración y amistad han sido un gran estímulo y ayuda en tantos años de tareas compartidas. Agradecimiento muy especial para los ilustrísimos académicos profesores D. Miguel Ciges Juan, D. Antonio Campos Muñoz, nuestro decano, y D. José Rico Irles, signatarios de la propuesta presentada para poder optar al sillón académico. Así mismo, debo un honroso recuerdo para los recipiendarios anteriores, los profesores Ortiz de Landázuri y Peláez Redondo respectivamente.

No he de olvidar a los alumnos; ellos son estímulo y norte de nuestra actividad universitaria. Un recuerdo especial y entrañable a nuestros pacientes. Ellos depositan en nuestras manos, sus dolencias, sus miedos y hasta su propia vida.

Antes de iniciar preceptivamente el contenido doctrinal de este discurso, permítanme dedicar unas palabras hacia lo más íntimo de nuestro ser...¡la familia! Hijo de padres jiennenses, nací en un pequeño pueblo, Campillo de Arenas, lindante con la provincia de Granada donde transcurrieron los primeros años infantiles. Al inicio de los cincuenta, junto a mis padres y mis cuatro hermanas vinimos a esta ciudad, en busca de mejor fortuna. Precisamente, aquí, en Granada, han ocurrido los acóntecimientos más importantes y significativos de mi vida. A esta Facultad de Medicina, y a la Universi-

dad de Granada debo la formación humana, científica y personal adquiridas en un largo e inacabado viaje con mi mujer, compañera de ilusiones y metas compartidas.

Naturalmente, un entrañable y emocionado recuerdo dedico a mis padres. De ellos siempre obtuve cariño, apoyo y confianza ilimitadas, especialmente en los momentos difíciles, que no fueron pocos. Ellos lo dieron todo; y se fueron... sin apenas recibir nada. Mi padre ha sido mi maestro y el ejemplo a seguir. Hombre sencillo, del pueblo, tuvo, y me inculcó, la honradez, la honestidad y la verdad como auténticas normas de vida. Su vivo recuerdo siempre está conmigo.

Ante auditorio tan ilustre y para acto tan solemne se encoge el ánimo para elegir un capítulo médico inédito y además que sea capaz de atraer a todos. Más aún si uno recuerda las palabras contundentes y expeditivas de nuestro colega BAROJA: "Hoy, a casi nadie le ocurre algo digno de ser contado. La generalidad de los hombres nadamos en el océano de la vulgaridad. Ni nuestros amores, ni nuestras aventuras, ni nuestros pensamientos tienen bastante interés para ser comunicados a los demás, a no ser que se exageren y se transformen".

No obstante, sin exageración ni equívoco mostraremos de forma sucinta y objetiva nuestra trayectoria y dedicación universitarias que tratamos de reflejar en la revisión de ciertas entidades patológicas de especial relevancia en el campo de la medicina clínica, en su devenir histórico y en su proyección futuras, y a las que estamos especialmente vinculados en los aspectos clínicos, docentes y científicos. Del vasto campo de la medicina interna hemos elegido algunas patologías (ulcus, cirrosis, diabetes, hipertensión y procesos afines) nimbadas con la luz de la experiencia cotidiana; así como un somero análisis a cuestiones de tan palpitante actualidad como la ética médica, la calidad de vida y la enfermedad, o el reto apasionante de la investigación médica.

En el discurso, que en este momento de mi vida presento a la consideración de tan ilustre audiencia, trataré, no sé si con fortuna, de compendiar los aspectos históricos, clínicos, pedagógicos e investigadores de nuestra disciplina, analizados desde un prisma personal. De esta forma, el trabajo lleva por título:

SINOPSIS HISTORICA Y VIVENCIAS

DE LA

MEDICINA INTERNA

I. EL ORIGEN DE LA MEDICINA

La profesión médica tuvo su inicio en la más remota antigüedad con la figura del adivino, sacerdote ó exhorcista. Medicina y religión han permanecido trabadamente relacionadas durante mucho tiempo, de forma que aquellos primitivos curanderos reclamaban la influencia divina, expresada a través de pócimas, brebajes o ungüentos, para explicar y justificar sus poderes terapéuticos. Estas creencias basadas en un primitivo pensamiento mágico, eran una mezcla de ritos y conceptos que iban más allá de la relación causa-efecto.

Han transcurrido miles de años y estas ideas siguen ancladas y con numerosos prosélitos dentro de la cultura occidental. De aquella larga etapa de oscurantismo y brujería destaca la medicina egipcia recogida en los famosos papiros de Ebers y Tebas. La medicina griega con Empédocles (495-435 a.J.) -precursor de Hipócrates- aportó un notable progreso al pensamiento médico. Fué el primero en abandonar las ideas demoteúrgicas del enfermar, estableciendo que éste era un desequilibrio de los cuatro elementos vitales: tierra, aire, fuego y agua. Hipócrates (460-377 a.J.) afirmó el concepto de salud como el equilibrio o eucrasia de los cuatro humores biológicos: sangre, moco, bilis amarilla y bilis negra. Con Hipócrates surge, por vez primera y de forma muy sutil el concepto de cantidad o de dosis en medicina: "Se debe buscar una medida...una medida, peso o número que sirviera de regla uniforme..".

Galeno de Pérgamo (siglo II a.J.) trató de entender lo patológico con un criterio ecléctico y sintético. Sus ideas marcaron un hito en la historia del pensamiento médico durante más de quince siglos.

Galeno, seguidor de Hipócrates, ideó un cuerpo de doctrina con reminiscencias de la teoría humoral y abundantes especulaciones muy elementales. El "corpus" galénico admitía como la esencia vital, el "pneuma", principio mantenedor de las ideas hipocráticas. Galeno sostuvo, de manera muy audaz, que no existían alteraciones funcionales sin transtornos patológicos u orgánicos previos. Establecía además tres tipos de entidades nosológicas, a saber: a) discrasias o alteraciones de los elementos humorales; b) anomalías de los sólidos en contracción o relajación; y c) alteraciones de los órganos como un todo.

II. LA EDAD MEDIA

El medioevo (1096-1438) ofreció escasos avances a la ciencia médica. Los médicos de aquella época eran meros teorizantes dedicados a comentar pomposamente los textos galénicos. No prestaban atención al paciente ni observaban las manifestaciones clínicas del enfermar. Ante el hecho clínico eran más teóricos que prácticos. Eran filósofos vacíos que pretendían explicar la ciencia médica con los más puros razonamientos aristotélicos.

El resultado de tal actitud paracientífica tendría funestas consecuencias durante largo tiempo para el enfermo y para la ciencia médica.

En este período merece citarse a la medicina árabe. El Islam aparece en el siglo VII y con él la mayor parte del imperio bizantino (476-732) pasa a su poder. Los musulmanes, inicialmente, se mostraron indiferentes a la ciencia de los "infieles"; pero más tarde y de forma gradual comenzaron a apreciarla. Las obras científicas griegas fueron traducidas al árabe, idioma común del islam, para pasar a forma parte de su acervo cultural.

En el siglo X Rhazes describió muinuciosamente la enfermedad sarampionosa y tuvo la sagacidad clínica de separarla de la viruela. Además de un agudo observador fué un escritor prolífico con más de 200 libros sobre las materias médicas más diversas, entre las que destaca la mayor enciclopedia de medicina greco-árabe, Kitab al-hawi. También el persa Avicena (980-1037) compuso una gran enciclopedia del saber médico, el Canon, utilizado como libro de texto hasta el siglo XVII.

En general, el período medieval significó en cierto modo un retroceso en el conocimiento de la enfermedad, una etapa más sombría que luminosa. Un retorno al período mágico del pensamiento, es decir, la creencia en espíritus, brujas y demonios como partícipes y responsables del proceso patológico del enfermar.

III. EL RENACIMIENTO Y LA REFORMA

En el renacimiento resurge el interés del hombre por el mundo que le rodea. Se intentan explicar los fenómenos naturales con un nuevo espíritu crítico, racional, corren vientos de renovación que invaden las universidades europeas. Semejantes planteamientos filosóficos traerán como fruto el descubrimiento de nuevos caminos para llegar a un mejor conocimiento de las cosas. Así, los misterios de la naturaleza empiezan a rendirse a la mirada escrutadora del nuevo hombre. Es el nacimiento de la medicina moderna junto al germen de otras ciencias naturales. GIROLANO DE FRAGASTORO descubre la sífilis como una entidad nosológica especial. A partir de entonces el pensamiento médico se orienta a la búsqueda de otras entidades morbosas. Son los albores del planteamiento nosológico y nosotáxico del concepto de enfermedad.

De verdadero acontecimiento histórico puede catalogarse la importancia alcanzada por la anatomía humana gracias a los trabajos de LEONARDO DE VINCI (1452-1519); MIGUEL SERVET (1509-1553); ANDREA VESALIO (1514-1564); WILLIAM HARVEY (1595-1665) y MARCELO MALPHIGIO (1628-1694). Los magistrales trabajos de todos ellos superaron y desbordaron ampliamente a la anatomía y fisiología galénicas consideradas hastas entonces como infalibles. Los trabajos de VESALIO están incluídos entre las obras maestras de la cultura occidental. La Fabrica, compuesta entre el invierno de 1539 1540 y el verano de 1542, fué fruto del ferviente deseo de conocer el cuerpo humano, común a los artistas y anatomistas de la época. La metodología de VESALIO es aristotélico-galénica, si bien exaltará más que sus predecesores el valor de la manualis operatio; y así repetirá a sus alumnos: "Tocad vosotros mismos con vuestras

manos y creedlas". Se opone así a las ideas neoplatónicas, a la gnosis y a la cábala, que disfrutaban de un gran éxito desde la segunda mitad del siglo XV y que emergen en medicina con PARACELSO. A diferencia de éste, que es contrario a las ideas galénicas, VESALIO se opone puntualmente a ciertos hechos aislados pero sin refutar en la totalidad las ideas clásicas que constituyen la base de su sistema de racionalización.

La figura estelar de la época y quizás la más interesante y controvertida de la historia de la medicina es PARACELSO (1493-1591). Personaje litigante y revolucionario mostró clara y abierta disconformidad con las ideas vigentes. Su espíritu, inquieto y polémico se reveló enérgicamente a las normas impuestas por la concepciones clásicas de los teorizantes de la época de nula actividad creadora y ciegos seguidores de GALENO.

PARACELSO gozó en vida de entusiastas discípulos que fueron aumentando después de su muerte. Su doctrina era un tanto elemental. El hombre es un microcosmos denominado "quinta esencia" de la creación y sometido al influjo deletéreo de miles de fuerzas exógenas y endógenas sistematizadas en cinco tipos: a) la Ens astrale, constituida por las fuerzas naturales capaces de ocasionar las epidemias; b) la Ens veneni o conjunto de nutrientes exógenos con capacidad tóxica para inducir enfermedades; c) la Ens naturale representada por las condiciones endógenas (sexo, herencia, factores genéticos, etc.) responsables de numerosas afecciones patológicas;d) la Ens espirituale, expresión de lo psíquico y anímico; y, e) la Ens Dei o fuerza sobrenatural dominadora a la que PARACELSO consideraba restauradora de la salud. Esta doctrina con ciertas reminiscencias hipocráticas apelaba a los poderes naturales de curación y establecía que eran principios activos contenidos en los tejidos ("mumia").

Nacido en la histórica ciudad de Einsiedeln al este de Lucerna (1493- 1541), tuvo Paracelso como primer maestro a su padre, célebre médico de la localidad. Ya en su época adulta, no tardó en hacerse famoso por la forma peculiar de curar las enfermedades. Basándose en el principio terapéutico de la naturaleza (plantas, minerales, aire, agua, etc) puede considerarse como uno de los pioneros de la balneoterapia moderna, y llegó incluso hasta la propia

alquimia (término de origen árabe, "al chymea", que significa mezcla de líquidos) como paso inevitable en su irrefrenable impulso por encontrar la verdad científica.

THEOPHRASTUS VON HOHENHEIM, PARACELSO, admitía la existencia de una fuerza interna ordenadora de nuestras funciones biológicas similar a la Physis hipocrática y a la que designó como arqueo. El fallo de esta fuerza "vivificadora" conducía indefectiblemente a la enfermedad. Sin embargo, con una clarividencia genial intuyó la existencia de otra serie de factores concatenados con el arqueo, sin cuya acción conjunta la enfermedad no se desarrollaba. El atisbo de estos factores "predisponentes" constituye una de las más importantes contribuciones de Paracelso a la medicina actual.

Von Hohenheim tuvo además la feliz idea de preconizar el uso de determinadas sustancias como específicas de ciertas enfermedades. En este sentido, puede considerársele como el precursor de la moderna quimioterapia, tal como ahora la entendemos.

Aunque nó de forma habitual, desde los tiempos antiguos se habían utilizado en medicina algunos productos químicos. Paracelso cambió la situación ajustando las dosis terapéuticas que clásicamente se habían empleado en exceso. Según este autor, un "veneno" actuaba como medicamento si se utilizaba a dosis bajas, o bien, haciendo predominar su aspecto beneficioso "limando" las asperezas o efectos nocivos mediante la manipulación química.

Con PARACELSO se establece el puente entre la medicina galénica y la medicina moderna. La polémica originada en torno a su doctrina derivó principalmente del empleo de un lenguaje un tanto enigmático, cosa por lo demás habitual en aquella época; pero en la que predominaba una actitud vitalista puesta de manifiesto en su frase: summa doctrix experientia (la mejor maestra es la experiencia). Sus sentencias no han perdido vigencia a pesar de los años: "el grado supremo de la medicina es el amor. El amor es el que guía el arte y fuera de él nadie puede puede ser llamado médico", "hablar y decir buenas palabras es oficio de la boca. Ayudar y ser útil es oficio del corazón", "el médico procede de Dios, crece en el corazón y se perfecciona con la luz natural de la experiencia", "en ningún sitio es el amor más grande que en el corazón de un médico".

IV. EL SIGLO XVII. INDIVIDUALISMO CIENTIFICO

Al iniciarse esta centuria irrumpe de nuevo en medicina la tentación teorizante acerca del origen y el cuidado de los enfermos. Otra vez el pensamiento médico según la ley del péndulo -esa esfera oscilante de isócrona majestad- alcanza los extremos, aunque en su regular devenir el recorrido pase por el punto medio del equilibrio. Para la comprensión de la naturaleza sana y enferma se aplican al estudio los recientes descubrimientos de GALILEO GALILEI (1510-1560) en el campo de la física y de JEAN BAPTISTE VAN HELMONT (1577-1644) en el de la química respectivamente.

El siglo XVII fué, pues, un destacado período marcado por el individualismo intelectual y espiritual. Así surgen los nombres de MILTON y SHAKESPEARE, de CORELLI y COUPERIN, de CERVANTES y MOLIÉRE, de VELAZQUEZ y REMBRANT de NEWTON y de LEIBNITZ. También la ciencia natural fué motivo de marcado interés para los filósofos de la época como SPINOZA, BACON, DESCARTES, y LOCKE.

Unánimemente es aceptado WILLIAM HARVEY (1578-1657) como la figura más destacada de la época, y cuya obra ha ejercido más influencia que ninguna otra, salvo la de VESALIO, sobre las generaciones posteriores. En 1628 aparece su Exercitation anatomica de motu cordis et sanguinis ("ejercitación anatómica sobre el movimiento del corazón y de la sangre") que constituye uno de los mayores legados al progreso médico. Con esta obra, HARVEY establece las bases experimentales de la medicina y la fisiología. Este siglo es también pródigo en nuevas teorías que globalmente pueden sintetizarse en tres doctrinas: Iatromecánica, iatroquímica y vitalismo.

Los trabajos de HARVEY, GALILEO y SANTORIO SANTORO (1561-1631) dieron un gran impulso a las investigaciones biológicas con bases puramente mecanicistas. Los seguidores de la nueva doctrina, iatromecánicos, pretendían reducir todas las manifestaciones morbosas del enfermar a procesos físicos muy elementales y de magnitudes objetivables. Iatroquímicos fueron los autores que pretendieron explicar la actividad corporal como un conjunto de experimentos químicos. Uno de los primeros representantes de este pensamiento fué el místico belga HELMONT descubridor del hidrógeno y del anhídrido carbónico.

El más importante iatroquímico fué, sin embargo, FRANCISCO DE LE BOE (1614-1672) conocido por SILVIO. Este, supuso la existencia de fuerzas misteriosas (archaci) que regían y regulaban el cuerpo humano.

La iatroquímica interpretaba el mecanismo del enfermar como el fruto de perturbaciones fermentativas y de intercambios químicos a nivel tisular. Para SILVIO, la enfermedad dependía solamente de la neoformación de acrimonias —ácidas o alcalinas— que al verterse en exceso a la sangre originaban la aparición de enfermedades. Tanto la iatromecánica como la iatroquímica fueron superadas ampliamente por las investigaciones posteriores.

El fracaso de aquellas doctrinas puede explicarse por el abuso que se le dió a sus escasas conquistas; pero además por la pretensión de reducir todos los fenómenos biológicos a simples reacciones físicas y químicas que comprendían solo aspectos parciales de la realidad. Científicos posteriores arrinconaron las teorías de SILVIO y SANTORO que con planteamientos tan simplistas pretendían explicar lo patológico.

Los excesos de ciertas teorías de la época, así como la actitud poco científica de algunos médicos fueron motivo de burla y ridiculización por MOLIÉRE (1622-1673) en algunas de sus más afamadas obras. El mejor conocimiento del formalismo pedante y de la complaciente ineptitud médica aparecen dibujados con fino trazo en: El doctor enamorado, el médico volante, el médico a su pesar, los tres doctores rivales, y sobre todo, en la celebérrima comedia, el enfermo

imaginario. También los libretistas y compositores de la época tomaron a la medicina y a las teorías imperantes como motivo bufo de ciertas obras.

Afortunadamente, a partir de este momento la medicina interna toma un giro inédito y espectacular gracias a THOMAS SYDENHAM (1624-1689), y al alemán HERRMANN BOERHAAVE (1668-1738). En el mismo siglo XVII, ambos clínicos refutaron las ideas de sus predecesores y dieron plena vigencia al pensamiento griego de la escuela de COS. SYDENHAN se mantuvo al margen de todas las teorías de sus contemporáneos mostrando hacia ellos indiferencia y desprecio. Este autor consideraba la enfermedad como un proceso en desarrollo, que seguía un curso natural, por medio del cual el organismo ponía en marcha una serie de mecanismos reaccionales defensivos orientados a eliminar las sustancias tóxicas o nocivas.

La gran aportación de THOMAS SYDENHAM fué, ante todo, liberar a la medicina de todos los errores dogmáticos, que como reliquias del medioevo permanecían inalterables en el acervo médico. Este gran clínico reclama decididamente el retorno a la cuidadosa observación clínica, de plena vigencia presente y de la medicina del futuro: "Id a la cabecera del enfermo, solo entonces sabréis algo acerca de la enfermedad".

A SYDENHAN se le atribuye el honor de ser el artífice del concepto de "especie morbosa". Su tratado sobre la gota, que él mismo padeció desde los 30 años, es considerado como su obra maestra. Sus aportaciones también brillaron en las magistrales descripciones que hizo sobre el sarampión, el paludismo, el corea, y la viruela, entre otras. Todas ellas fruto de atinadas y minuciosas observaciones clínicas que son todavía, en nuestro tiempo, modelos en su género. El corpus doctrinal de SYDENHAM sirvió para establecer los fundamentos del moderno diagnóstico nosológico.

V. EL SIGLO XVIII. TEORIAS Y SISTEMAS

En esta época adquiere pleno desarrollo la teoría vitalista del médico y químico alemán GEORGE ERNST STAHL (1660-1734). La correcta regulación orgánica, expresiva de salud, dependía de la firme unidad funcional del organismo y de su maravillosa armonía estructural; expresiva a su vez, de una normal actividad anímica (doctrina animística). Según esta consideración, el cuerpo humano sería una máquina pasiva guiada por un alma inmortal. La enfermedad representaría la perturbación de las funciones vitales originadas por un "confusionismo vital" introducido por el ánima en lo corpóreo. La doctrina de STAHL fué, por tanto, la precursora del vitalismo de las "cuatro B": BORDEAU, BARTHEZ, BICHAT y BOUCHUT.

La primera mitad del siglo XVIII viene representada por la interpretación idealista y psicosomática del enfermar. Entre los detractores de esta interpretación puramente "espiritual" destacan, entre otros, FRIEDRICH HOFFMAN (1660-1742), el citado BOERHAAVE y ALBERT VON HALLER (1708-1777). El criterio "funcional" segun el cual lo patológico dependía de anomalías en el tono de las fibras musculares fué mantenido por HOFFMAN; cada fibra era capaz de contraerse o dilatarse en virtud del tono regulado por un "éter nervioso" con sede en el cerebro. Este autor creó los conceptos de atonía y espasmo que siguen vigentes en nuestro léxico cotidiano. Para intentar recuperar el tono perdido proclamó el empleo creciente de drogas, a las que denominó "tónicos". HOFFMAN tiene el mérito, además, de haber empleado por primera vez el término de patología general.

A HERRMANN BOERHAAVE, gran impulsor de la ciencia médica, le cabe el honor de ser el primero en realizar la "observación clínica en los hospitales" de forma similar a la actual; desarrolló un estilo de trabajo paralelo al de nuestros días, objetivó los datos de observación y consignó en las historias clínicas todos los fenómenos reaccionales de la enfermedad observados en la visita cotidiana a los pacientes. BOERHAAVE adelantándose a MORGAGNI, alcanzó notables enseñanzas de la comparación de los datos clínicos con los obtenidos en la necropsia. Gran parte de su saber viene recogido en sus obras Institutiones medicae, uno de los primeros manuales de fisiología; y, Aforismos, colección de breves y agudas sentencias clínicas.

El suizo ALBRECHT VON HALLER, discípulo del anterior, fué considerado uno de los hombres más completos de su tiempo. Sus experimentos descubridores de la irritabilidad de los nervios y músculos sustituyen el concepto de animismo por los de sensibilidad y contractilidad de las estructuras orgánicas. La gran obra de HALLER "Elementa physiologie corporis humani" constituye un voluminoso tratado en ocho tomos que abarca todo el saber fisiológico de su tiempo. Es en este momento cuando nace una nueva teoría de la enfermedad, la llamada patología neural, difundida en sus comienzos por el inglés WILLIAM CULLEN (1710-1790), y luego perpetuada por uno de sus discípulos, JOHN BROWN (1735-1788).

La doctrina inicial de HALLER pasó de Berna a Francia, siendo en éste país defendida y modificada por FRANÇOIS JOSEH VICTOR BROUSSAIS (1772- 1838). Este autor admitía como sustrato de todo lo patológico, la irritación, más en particular, el calor que dimana de los procesos químicos del organismo. La enfermedad radicaba en la irritación localizada de alguna víscera u órgano (corazón, estómago, intestino hígado, etc.). BROUSSAIS había sustituído el órgano enfermo por el nebuloso término de "fiebre", como el factor etiopatogénico más importante de la enfermedad. La naturaleza al tener poder de curación, se hacía preciso acudir a medidas abortivas del proceso patológico mediante sanguijuelas. Estas extravagancias del viejo vampiro fueron cayendo en el olvido y finalmente abandonadas por sus coetáneos.

Compositores como W.A. MOZART y G. ROSSINI dieron vida en sus obras a ciertos galenos que más empeoraban que sanaban. En "las bodas de Fígaro", Bartolo, médico de Sevilla, intrigante, fullero y sátiro queda retratado con fino pincel en la famosa aria: "la vendetta, oh la vendetta". Otro ejemplo digno del genio salzburgués lo representa Despina, disfrazada de médico, al final del primer acto de Cosí fan tutte. A los amantes supuestamente envenenados, tomándoles el pulso exclama:

Previamente debería saber
cual es la causa
y cual la índole
del veneno;
si es caliente o frío
si es mucho o poco
si lo tomaron de una vez
o sorbo a sorbo.

Y más adelante, para demostrar el poder curativo de su ciencia refiere:

Este es un trozo
de calamita
piedra mesmérica
de origen en Alemania
y que vino a hacerse
célebre en Francia.

Se trata de una directa alusión a FRANZ ANTON MESMER (1734-1815) profesor de la universidad de Viena, que en su libro "De planetarum influxu" pretendía establecer la influencia de los cuerpos celestes sobre los organismos vivos. A partir de 1722, elaboraría la teoría que sobre el magnetismo animal -mesmerismo- le haría famoso algunos años. Algún tiempo después sería tildado de charlatán y sus ideas cayeron en el olvido. El ataque que MOZART y DA PONTE hacen sobre el mesmerismo sorprende si se considera la antigua amistad del compositor y la familia Mesmer en cuya casa, en la Landstrasse en Viena tuvo el estreno de "Bastian y Bastiana". Pero el talento y sentido común de estos dos grandes artistas les llevaría

a ridiculizar semejante esotérica ciencia, mesmerismo, vacía de todo soporte científico.

El genio, el talento saltan en el vacío de la historia para el progreso de la humanidad. ¿Qué es el genio sino esa fuerza fecunda mediante la cual resultan actos que podrían ser de Dios y de la naturaleza, y que por lo tanto trascienden y son duraderos? (Goëthe). "Dichoso el hombre que siente la grandeza ajena y que por su amor la convierte en suya; pues a pocos les está permitido ser grandes" (Grillpäzer).

MARIE FRANÇOIS XAVIER BICHAT (1771-1802), creador de la anatomía patológica, sostiene por primera vez, que las lesiones orgánicas constituyen la base semiológica de las enfermedades y especialmente los cambios patológicos están más en los tejidos que en los órganos. A Bichat puede considerársele como el padre de la anatomía patológica descriptiva. Su Tratado de las membranas (1799-1800) y sus cinco tomos de anatomía descriptiva (1801-1803) abrieron un campo enteramente nuevo para los anatomistas; gracias a las detalladas descripciones de los órganos y tejidos en la salud y en lo patológico.

De forma simultánea con las doctrinas citadas, excesivamente rígidas y aferradas a un solo principio (el animístico de STAHL, el tono de HOFFMAN, la irritabilidad de HALLER, CULLER, y BROWN; o el vitalista de BORDEAU, BARTHEZ y BICHAT) apareció el concepto morfológico o anatomoclí nico de la enfermedad. Este movimiento alcanza su apogeo con el monumental trabajo de GIOVANNI BATTISTA MORGAGNI publicado en 1761, a sus 79 años, De sedibus et causis morborum ("sobre el asiento y origen de las enfermedades"). Esta obra constituye el primer tratado de patología morfológica y establece el puente de unión entre la anatomía patológica y la medicina clínica. Los trabajos anatomopatológicos brillantemente iniciados por MORGAGNI se verían coronados más tarde por KARL VON ROKITANSKI (1804-1878).

VI. EL SIGLO XIX. EL PROGRESO CIENTIFICO

El desarrollo de la medicina moderna se apoyó en los numerosos e importantes logros alcanzados en el terreno científico, quedando establecida en este siglo la era científico-naturalista de la ciencia médica. Lo especulativo y metafísico empiezan a ser considerados innecesarios y superfluos en la intepretación de los fenómenos clínicos. Los investigadores proclaman la necesidad de analizar los fenómenos patológicos con metodología lo más exacta posible y al mismo tiempo, que estuviese al alcance de los sentidos. La abolición o postergación del razonamiento puro motivará el auge del concepto morfológico y de las doctrinas órganopatológicas del médico bretón RENE THEOPHILE LAENNEC (1781-1826).

El moderno movimiento científico alcanzó su apogeo en la segunda mitad del siglo XIX; papel importante fué el gran impulso de la microscopía óptica para el estudio de los seres vivos y más concretamente para el conocimiento de la célula. Los iniciadores de la teoría celular fueron: ROBERT BROWN (1773-1858); HENRY DUTROCHET (1776-1847); JOHANNES EVANGELISTA PURKINJE (1787-1869); KARL ERNST VON BAER (1792-1876); MATHIAS JAKOB SCHLEIDEN (1804-1881); RUDOLF WAGNE (1805-1864); JOHANNES MÜLLER (1801-1858), y THEODOR SCHWANN (1810-1882). Ulteriormente, el florecimiento de la doctrina celular se alcanzó con el ya citado ROKITANSKI, el "Linneo de la anatomía patológica"; pero el más destacado representante fué el profesor de Berlín RUDOLPH VIRCHOW (1821-1902), con la publicación de su Patología Celular en 1858. Este autor toma como base de su pensamiento, el que toda enfermedad tiene su asiento y desarrollo en la célula, unidad vital reconocida por el botánico SCHELEIDEN y SCHWANN, discípulo de MÜLLER.

La concepción de VIRCHOW lleva su idea al extremo de que lo primero sería la alteración morfológica y subsidiariamente la alteración funcional: igualdad de forma supone igualdad de función y viceversa. VIRCHOW establece además, como resultado de sus observaciones, el principio omnis cellula e cellula ("toda célula procede de otra célula") que tan gran impacto tendría en el desarrollo y avance de la medicina. A la anatomía patológica hay que reconocerle el mérito de constituir una de las principales fuentes del saber médico. como dice ROESSLE, "dentro de la historia de la medicina podemos considerar el siglo pasado como el período de investigación de las bases anatómicas de la enfermedad".

La segunda gran raiz de la medicina contemporánea es la corriente funcionalista, que sin duda alguna, es la consecuencia ideológica del pensamiento positivista de AUGUSTO COMTE. Eliminada la búsqueda de la esencia metafísica de las cosas, tarea imposible, no podemos aspirar a conocerlas mas que por sus fenómenos sensibles. Todo lo que nos rodea deberá ser sometido a peso y medida, mediante una metodología rigurosa y adecuada. El saber adquirido de esta manera, se clasifica en múltiples ciencias, que a su vez son diversas ramas surgidas de raíces comunes. Se proclama como postulado la íntima correlación entre las diversas ciencias; y todo ello, con un sentido utilitario y positivo. La aplicación de todas estas ideas a la medicina se recopila en un pequeño libro escrito por CLAUDE BERNARD (1813-1878) hacia el final de su vida: "Introducción al estudio de la medicina experimental", obra maestra de la metodología médica y pregón de su posterior desarrollo.

La corriente funcionalista ya puede observarse en FRANÇOIS MAGENDIE (1783- 1855), entusiasta del método experimental, propugnaba incluso que el "pensamiento debiera ceder lugar al experimento". El gran mérito de BERNARD consistió en precisar y puntualizar la metodología médica dando a la investigación un objetivo concreto y riguroso. De esta manera hacen su aparición la fisiología y la medicina experimental que constituyen la primera réplica a la tendencia morfologista de los histopatólogos. Con sólidas bases científicas se resalta la existencia de un "medio interno" y de sus perturbaciones humorales. Se pasa a afirmar que las alteraciones morfológicas son debidas a disturbios primariamente funcionales. El pensamiento fisiopatológico, que llega hasta nuestros días, queda

denunciado en esta frase del gran investigador francés: "...el hospital es el vestíbulo de la medicina científica, pero el verdadero santuario de la ciencia médica es el laboratorio".

Junto a las tendencias anatómicas, fisiológicas y experimentales surge una patología clínica, que iniciada en el siglo XVIII por JEAN NICHOLAS CORVISART (1755-1821) y LEOPOLD AUENBRUGGER (1722-1809), se continua con JOHAN LUCAS SCHÖNLEIN (1793-1864), JOSEPH SKODA (1805-1881), CARL REINHOLD AUGUST WÜNDERLICH (1815-1877), WILHELM GRIESINGER (1817-1868), JEAN MARTIN CHARCOT (1825-1893), ADOLF KUSSMAUL (1822-1902) y muchos otros. Es decir, una pléyade de grandes clínicos, dotados de una sagacidad y de un espíritu de observación extraordinarios.

Con perspicacia genial y con ayuda de los métodos de exploración, entonces a su alcance, consiguieron aislar y delimitar múltiples entidades clínicas. Estos avances científicos se vieron complementados con el reconocimiento de las bacterias como agentes causales de distintas enfermedades. Este nuevo eslabón en la enfermedad fué pues, el descubrimiento de ciertos microorganismos responsables de determinados procesos morbosos.

Las dos figuras señeras en el terreno de la naciente bacteriología fueron LOUIS PASTEUR (1822-1895) y ROBERT KOCH (1843-1910). La aportación de estos dos gigantes al desarrollo de la ciencia médica ha sido inmensa. PASTEUR reconoció inicialmente, los agentes etiológicos de diversas enfermedades infectivas y la capacidad de invasión en los organismos superiores; así como los principios de la asepsia y antisepsia.

Con PASTEUR se inician las técnicas de defensa activa —va-cunación— y pasiva —sueroterapia— frente a los microorganismos. Con los citados descubrimientos se evidenciaron objetivamente las intuiciones de IGNAZ PHILIPP SEMMERLWEISS (1818-1865). Con posterioridad a los hallazgos de este sabio francés, surgieron las figuras de KOCH y otros que fueron complementando los nacientes balbuceos de la microbiología, flamante rama nacida para provecho de la medicina y de la biología.

La corriente causalista —bacteriana— nacida en esta época venía a establecer una relación directa entre agente patógeno y organismo receptor. Esta idea, en sentido absoluto, era inaceptable para los clínicos, ya que contaban con alteraciones y enfermedades que hacían suponer la existencia de ciertos factores decisorios en el resultado de la lucha entre microorganismo y huésped.

Complemento lógico de las conquistas anteriores fué la consideración del factor terreno; es decir, el paciente entendido como un organismo vivo dotado de capacidad defensiva natural frente a las enfermedades. El avance importante que supuso el reconocimiento de los mecanismos de defensa del organismo dará lugar a la inmunología, gracias a los estudios de ROUX, YERSIN, BEHRIN, KITASATO y WRIGHT entre otros.

Aquella célebre respuesta de JENNER en el siglo XVII: "no puedo tener la viruela porque padecí la vacuna" se incorpora a las verdades objetivas de la medicina. Por otra parte, se presta importancia creciente a la constitución y hábitos, como condicionantes de capacidades reactivas y aptitudes somáticas. De esta manera aparece la patología constitucional, bien con preferente atención a la conformación corporal (VIOLA, PENDE) o a la capacidad funcional de los distintos biotipos (BAUER, JASPERS, KRETSMER).

Tampoco puede silenciarse la aportación valiosísima del monje agustino JOHAN MENDEL (1822-1884) fundador de la Genética; ni las experiencias del americano THOMAS HUNT MORGAN (1856-1945).

Un amplísimo capítulo ha quedado inaugurado que permitirá reconocer los problemas de la heredopatía. En fin, el más íntimo funcionamiento del organismo, a través de la bioquímica, lleva a la concepción de una patología molecular. Las aportaciones de FISCHER, PAULING, OCHOA, BUTERNANDT y muchos otros hacen posible intuir e iniciar, cada vez con mayor fuerza, los nuevos senderos de la medicina de hoy, y también del mañana.

VII. LA ENFERMEDAD EN EL SIGLO XX

En las últimas décadas del presente siglo los avances de la medicina han sido espectaculares tomando como soporte el desarrollo "in crescendo" de la física, la química y en general de la nueva tecnología. El arte de curar se ha visto inmerso en la vorágine de nuevos aportes técnicos, nuevas teorías y recientes descubrimientos científicos. A poco que se reconsidere el arsenal de conquistas médicas alcanzadas en el siglo XIX, se podrá apreciar que las vertientes de la medicina científico-natural hacen referencia a cuestiones distintas; pero en todo caso correspondientes a una sola dimensión humana: el soma; pero pasados la embriaguez y el entusiasmo otorgados a la medicina naturalista, irrumpe hacia 1900, un momento ideológico de recapacitación. Coincide ello, como siempre, con una "crisis de principios" acerca de las concepciones humanas, que también se proyectan en el terreno de la medicina. Las tendencias de concebir a ésta, como pura ciencia natural van quedando postergadas; cada vez se hace más evidente que no somos sólo cuerpo, ni siquiera materia.

En los albores de este siglo y gracias especialmente a los trabajos de ERNST VON BERGMANN (1836-1907), aparece la nueva faceta de considerar a las enfermedades no sólo desde el punto de vista lesional y del examen clínico, sino atendiendo a las respuestas y conductas funcionales elaboradas por el organismo enfermo. VON BERGMANN, con su patología funcional, consideraba el enfermar como un transtorno de la regulación; es decir, del conjunto orgánico-funcional del individuo; germen conceptual que alcanzaría pleno auge en los años siguientes.

Las ideas de HANS SELYE en 1946, sobre el "síndrome general de adaptación" (general adaptation syndrome) ya se encuentran en esta línea. Con KRAUSE (1857-1937) nace la mentalidad biopatológica, lo morboso deja de apreciarse como un fenómeno aislado o parcial, para integrarse en la unidad del ser viviente. Esta nueva orientación permitió advertir, que el cadáver y su anatomía patológica constituían una base demasiado angosta para apoyar solo en ella la patología orgánica celular de BICHAT y VIRCHOW y, en resumen, toda la teoría y práctica de la medicina.

La controvertida figura de SIGMUND FREUD (1856-1939) significa, así mismo, un eslabón en la gradual evolución del pensamiento médico. Las ideas de Freud han representado en el campo de la psiquiatría la creación más original y sugestiva de las dos primeras décadas de este siglo. La teoría psicoanalítica intentó demostrar el papel que pueden jugar las fuerzas anímicas del subconsciente —afectos, instintos, impulsos, etc.— en la patología humana: "Deben existir poderosos procesos mentales que, sin embargo, permanecen ocultos a la conciencia del hombre".

Estas ideas despertaron ardientes y dilatadas polémicas sobre la figura del gran psiquiatra vienés. En torno a él se congregó un ejército de discípulos y seguidores de la nueva doctrina que impulsaron y propagaron por todo el mundo. La doctrina de Freud partía de la necesidad improrrogable de curar al enfermo, de manera que estas teorías psicológicas vienen impregnadas por el aire de la urgencia clínica. Freud tuvo, de forma bastante osada, la idea de querer curar ciertos transtornos según el carácter de "mentales" y nó de somáticos, como tradicionalmente eran considerados. Según él, la psique podía sufrir traumas, heridas, hallarse valetudinaria; y a la que sólo podía aplicarse una cirugía psicológica. Este es el punto de partida del psicoanálisis como "terapéutica" de sesgo extraño y dramático (ORTEGA y GASSET).

La consideración global y unitaria del enfermar es el punto de partida de la llamada Medicina psicosomática en la que pueden señalarse en la actualidad dos directrices: Para unos, (BALINT, ROF CARBALLO) se dará preferencia a las profundas correlaciones entre soma y psique; para otros, se alude al enfermo en el sentido de una

verdadera medicina antropológica (VIKTOR VON WEIZSÄECKER, 1866-1957). La doctrina psicosomática trata de interpretar no pocos aspectos de la enfermedad atendiendo al punto de vista según el cual, el ser humano es una unidad psicofísica, en el que las emociones, el estado anímico o espiritual son capaces de originar fenómenos patológicos; y viceversa, las alteraciones somáticas pueden dar lugar, de forma subsidiaria, a repercusiones psíquicas.

Para la actual consideración holística, el enfermar es un todo (ánima y cuerpo) nó por parcelas biológicas; es decir, que el arte médico radica en la acepción de esta doble vertiente. Lo patológico no es una alteración rígida o mecanizada sino un sustrato biopsíquico considerado como un todo con dependencia recíproca entre soma y psique. Para algunos, la idea holística de la medicina psicosomática es un concepto discutible, puesto que consideran que el "soporte" de la psique tiene un carácter somático o cerebral; por tal motivo, a la medicina psicosomática prefieren llamarla medicina corticovisceral, o mejor aún, neurovisceral.

La actividad, médica considerada como el conjunto de actuaciones que el médico realiza en beneficio del paciente, ha ido dirigida secularmente en sentido descendente; es decir, del médico al enfermo considerado aquel en un plano jerárquico superior (científico, cultural o moral). En un orden asistencial de beneficiencia el médico representaba la parte activa, decisoria; mientras que el paciente era mero receptor pasivo de la asistencia que aquel le brindaba. Ha sido principalmente a partir de la década de los setenta cuando el enfermo ha empezado a ser parte activa y coprotagonista de su enfermedad tanto o más que el propio médico.

Esta nueva participación del paciente en su enfermedad ha colocado a la relación médico-enfermo en un nueva esfera de entendimiento e interrelación. El paciente ha dejado de ser espectador pasivo para pasar a ser protagonista capaz de decidir el devenir de los acontecimientos biológicos de su propio enfermar. La participación informada del paciente en la toma de decisiones clínicas representa una nueva perspectiva ética incorporada al ámbito de la medicina clínica.

La estructura básica de toda actuación médica es el binomio médico-enfermo actualmente aupados en unos objetivos congruentes y participados; pues no podía ser de otra manera. El verdadero protagonista y "dueño" de la enfermedad es el paciente. La unidad clínica otrora "vertical" ha pasado en los últimos años a colocarse en un plano horizontal donde médico y paciente interpretan el papel que tienen asignado.

La enfermedad y su antídoto, la terapéutica, han caminado íntimamente ligadas a las vicisitudes del devenir humano, a sus fracasos, conquistas, y creencias. Lo patológico no es una entelequia abstracta sino un elemento integrante de la realidad humana. El médico, viene a significar el lazo de unión con el individuo y su enfermar, sin olvidar el aforismo de SYDENHAM: "Nadie fué tratado por mí de modo distinto a como me hubiera gustado ser tratado de haber contraído igual enfermedad". En esta creencia, la atención y el cuidado del paciente, por empírico y controvertido que pueda resultar sigue y debe seguir siendo el objetivo primordial de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABENZA ROJO, J.M. et al. Situación actual de los derechos del enfermo. N. Arch. Fac. Med. (Mad) 42: 551-554; 1984.

2. APM VIEWS. Unifying Internal Medicine: Criteria for Survival. Am. J. Med. 95: I-III; 1993.

3. BERNARD CL. Introducción al estudio de la medicina experimental. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1955.

4. CARCASSI UEF. Internal medicine and the turns of the tide. Eur. J. Int. Med. 4: 95-96; 1993.

5. DE PORTUGAL ALVAREZ, J. Nosología actual y Medicina interna. An Med. Intern. (Mad) 3: 307-308; 1986.

6. DE PORTUGAL ALVÁREZ J. La docencia del humanismo médico. El Médico 5- 3-93; págs. 58-64.

7. DE PORTUGAL ALVÁREZ J. La activación del paciente en su enfermedad. An. Med. Intern. (Mad.) 10: 419-420; 1993.

8. DOYAL L. A model for teaching and assessing ethics and law whitin the clinical curriculum. Eur. J. Med. 2: 424-429; 1993.

9. ELTE JWF, DAVIDSON C. Continuing medical education and training in Europe: the future. Eur. J. Int. Med. 4: 5-8; 1993.

10. FREUD S. Obras completas; 3ª ed. Biblioteca Nueva, Madrid 1973.

11. GIL EXTREMERA B. Evolución histórica del concepto de enfermedad. Actualidad Med. 66: 329-350; 1980.

12. GIL EXTREMERA B. El dualismo enfermo-médico. Actualidad Med. 68: 376-380; 1982.

13. HIPPOCRATES. Encyclopaedia Britannica. Vol. 8, p. 942-943; 15th ed. London, 1979.

14. HUARD P, IMBAULT-HUART MJ. ANDRES VESALIO. Iconografía anatómica (Fabrica, Epitome, Tabulae Sex). Editions Dacosta, París (Francia) 1980. TEMIS Prom. Med. Farm. Barcelona, 1983.

15. LAIN ENTRALGO P. Metafísica de la enfermedad. Arch. Fac. Med. 23: 11-16; 1968.

16. LAIN ENTRALGO, P. La relación médico-enfermo. Revista de Occidente, Madrid, 1964.

17. LI JTC. Clinical Skills in the 21st Century. Arch. Int. Med. 154: 22- 24; 1994.

18. MASSIN, J.B. Wolfgan Amadeus Mozart. Ed. Turner, S. A., Madrid, 1987.

19. MONTOYA CARRASQUILLA J. Respuestas a la noticia de muerte. An. Med. Intern (Mad.) 10: 461-464; 1993.

20. OSBORNE CH. The complete operas of Mozart. A critical Guide. Victor Gollacz Ltd., London, 1978.

21. POMPIDOU A. A European Approach for Biomedical Ethics. Eur. J. Med. 1: 49-51; 1992.

22. WARREN K.S. The humanities in medical education. Ann. Intern. Med. 101: 697-702; 1984.

VIII. LA MEDICINA ACTUAL

Ciencia es el "vehículo humano que conduce el conocimiento a través del proceso del saber". Con el saber se adopta una especial actitud ante las cosas, intentando penetrar en la sustancia de las mismas. El **conocimiento** viene a ser nuestra especial relación con las cosas, que hace posible el saber.

El conocimiento humano es de ambiciones totalitarias y de su relación con cada uno de los aspectos de la realidad cósmica, surgen las correspondientes ciencias, clasificables en dos grandes grupos.

Por el **objeto** se consideran: 1) ciencias naturales, que se ocupan del mundo externo; 2) ciencias de la cultura, que hacen referencia al mundo —creado por la mente humana—; 3) ciencias psicológicas, que aluden al cosmos de la conciencia y las vivencias psíquicas; 4) la historia como ciencia del pasado; y, 5) ciencias abstractas, que estudian los entes ideales: conceptos, valores, relaciones, objeto de estudio de las matemáticas y de la filosofía. Por la **finalidad** hay ciencias puras (física, química, biología, matemáticas) ideadas para acrecentar el conocimiento; y existen finalmente, ciencias aplicadas, cuyo objetivo es la utilización y aprovechamiento del saber acumulado (tecnología, informática, sociología, entre otras).

La medicina es una ciencia aplicada, natural y del espíritu, su campo se extiende tanto al mundo interior como exterior humanos.

En las postrimerías de un siglo y en los albores de un nuevo milenio son muchos y variados los avances médicos registrados. Hay,

sin embargo, una palabra que es noticia permanente y no solo en el ámbito sanitario; esta palabra es ¡salud! La misma Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) ha lanzado el reto para el futuro inmediato de "salud para todos en el año 2.000", símbolo inequívoco del aire de los nuevos tiempos. La importancia trascendente que el cuidado y la protección de esta salud viene a representar uno de los frutos más directos y valiosos que la universidad, amén obviamente de otras instituciones sanitarias, puede ofrecer a la sociedad que la sustenta y justifica. La "salud para todos" no debe ser una quimera sino una realidad tangible en nuestro entorno.

En este contexto de salud y de enfermedad, trataré de hacer una breve paráfrasis de algunos hitos vividos en la clínica durante más de dos décadas de ininterrumpida actividad asistencial.

Como internista practicante en la visión global y unitaria del paciente y su circunstancia son muchas y variadas las patologías "vividas" en la actividad clínica. Obviamente, por razones estructurales y organizativas, entre otras, he tenido especial atención a determinados procesos frecuentes en la práctica diaria. El campo de la patología digestiva ha sido y es motivo de especial interés tanto personal como de nuestro Servicio de Medicina Interna.

La gastroenterología es una especialidad muy dinámica que presenta un amplio abanico de avances fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos. Hace más de cuarenta años que ya se reconocía universalmente que la gastroenterología es parte integral de la medicina interna. Actualmente es tan compleja que en su afán científico ha originado distintas superespecialidades derivadas del progresivo estudio en profundidad de las patologías orgánicas subsidiarias del esógafo, estómago, páncreas, hígado o vías biliares, o los trastornos funcionales (discinesias o alteraciones de la motilidad del tubo digestivo, que han alcanzado un extraordinario protagonismo en los últimos años. Estos procesos (espasmos esofágicos, acalasia, colon irritable o colopoatía funcional) representan un amplio abanico de patologías de carácter clínico proteiforme y fisiopatológicamente no del todo conocidos.

Es cierto que una sola persona no puede dominar tan vasta extensión, pero debe buscarse un equilibrio, un aglutinador entre el

científico sensu estricto y el clínico a la cabecera del enfermo.Pero en todo caso, preservamos incólume la idea y la creencia de que la historia clínica y la exploración cuidadosa ocupan un lugar de privilegio, pese a todo avance tecnológico. Más aún, la experiencia y sagacidad del médico hacen de la anamnesis la parte más importante y definitiva del examen clínico. Muchos de los errores débense más a un interrogatorio insuficiente o incompleto, o una exploración precipitada que a la inadecuada valoración de las pruebas complementarias. Veamos algunos ejemplos de patologías digestivas especialmente dilectas.

Lo general es un caso aislado, lo particular, son millones de casos.

IX. TRASTORNOS MOTORES ESOFAGICOS

En 1682 THOMAS WILLIS descubrió, probablemente, por primera vez las características clínicas de un nuevo proceso la acalasia. La disfagia de aquel paciente desapareció "milagrosamente" con la dilatación esofágica, a ciegas, mediante bujías (una varilla en cuyo extremo se ató un botón de esponja). Desde aquella lejana fecha, los avances habidos en el campo de los trastornos motores esofágicos han sido extraordinarios.

Los estudios radiológicos, fisiológicos y farmacológicos han demostrado, por ejemplo, la diferente motilidad del cuerpo y del esfinter esofágico inferior; o el defecto de inervación colinérgica que explicaría la disfunción neuromuscular de la acalasia. Gracias a la manometría conocemos mejor otros transtornos motores como el espasmo difuso y su diferenciación de distintos procesos orgánicos obstructivos de la unión gastroesofágica (carcinoma, estenosis benigna o secuelas quirúrgicas).

Las distintas denominaciones por los que ha sido conocida la acalasia reflejan las distintas teorías que han tratado de explicar su patogenia. Inicialmente llamó la atención la enorme dilatación del esófago que se pensó era atribuible a un fallo de la musculatura esofágica (de ahí el término de megaesófago); posteriormente se atribuyó a un trastorno obstructivo del tercio esofágico distal y la ausencia de un transtorno orgánico extrínseco llevaría al concepto de espasmo del esfinter esofágico inferior (EEI), cardioespasmo o acalasia. En esta enfermedad existe un doble defecto de la función esofágica; el EEI deja de relajarse normalmente lo que dificulta el

tránsito de los alimentos al estómago, y además, existe una ausencia de peristaltismo en los tramos inferiores del esófago.

Es una realidad clínica de extraordinario interés la sintropia de los transtornos motores esofágicos con distintas afecciones sistémicas (polimiositis, miastenia grave, esclerodermia o diabetes), o las distrofias musculares. Todo ello plantea un apasionante campo de investigación presente y de cara al futuro tanto para el internista, como para el digestólogo y reumatólogo.

Con razón puede afirmarse que el aparato digestivo y el sistema cardiocirculatorio corporizan los conflictos del alma. La patología motora digestiva que se extiende desde el esófago al colon, sin olvidar estómago, intestino delgado y vías biliares abarca una gama de síntomas y signos clínicos extraordinariamente proteiformes y abigarrados. Son dolencias muy comunes la aerofagia, disfagia o el dolor retroesternal; tampoco son excepcionales los espasmos esofágicos, el mericismo o masticación del bolo alimenticio, colediscinesias, estreñimiento y diarrea alternantes. En la motilidad digestiva intervienen mecanismos musculares, humorales y neurales. De estos, el sistema nervioso enteral, situado en los plexos intramurales digestivos es de especial importancia en la fisiología digestiva.

Esfinter esofágico inferior (EEI)	
Aumentan el tono EEI	*Disminuyen el tono EEI*
Gastrina • serotonina alfaadrenérgicos • histamina prostaglandinas F • bombesina polipéptido panc. • sustancia P acetil colina • motilina	Colecistoquinina • progesterona secretina • estrógenos betaadrenérgicos • GIP glucagon • VIP dopamina

La función de la 5-hidroxitriptamina como neurotransmisor central era conocido de antiguo. En la actualidad se sabe que este péptido actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso enteral. Esta afirmación se basa en: a) la existencia de terminales sinápticas serotoninérgicas en el soma de algunas neuronas mientéricas; b) la

presencia de la enzima sintética de la 5 hidroxitriptamina, la triptófano hidroxilasa en el plexo nervioso enteral; c) la evidencia de que la acción de este péptido es bloqueada por los antagonistas serotoninérgicos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. BENAGES A, MORA F. Acalasia ¿cuáles son las opciones terapéuticas? En J. Rodés, V. Arroyo, M. Piqué "Controversias en Gastroenterología". Doyma S.A. Barcelona 1993.
2. BENINI LM, BARDELLI EA, BONGIOVANNI LG et al. Acute dysautonomie may cause transient oesophageal aperistalsis mimicking achalasia. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 5: 1067-1070; 1993.
3. CABALLERO AMª, MEDINA MT, GIL EXTREMERA B. et al. Vaciamiento gástrico de sólidos en la hepatopatía etílica crónica: responsabilidad de la insuficiencia autonómica. Rev. Clin. Esp. 188: 349-354; 1991.
4. CABALLERO AMº, MUROS MC, MARTIN JL, VALENZUELA M, DE LOS REYES MC, VILCHEZ R, GIL EXTREMERA B. Gastroparesis of digestible and indigestible solids in patients with insulin-dependent diabetes mellitus of functional dyspepsia. Dig. Dis. Sci. (acepted).
5. CASTELL R. Diffuse esophageal spasm update. Ann. Intern. Med. 100: 242-245; 1984.
6. CIAROLLA DA, TRAUBE M. Achalasia: Short-Term Clinical Monitoring after Pneumatic Dilation. Dig. Dis. Sci. 38: 1905-1908; 1993.
7. GÓMEZ E. et al. Aplicaciones de la RMN al estudio de la patología digestiva. Gastroenterol. Hepatol. 15: 115-122; 1992.
8. KAMM MA. Motility and functional diseases of the large intestine. Current Opinion in Gastroenterology 10: 11-18; 1994.
9. MONÉS J, PARRÉ A, CALABUIG P et al. Hormonas digestivas. Rev. Esp. Enf. Dig. 84: 178-194; 1993.
10. RUSSELL CO, WHELAN G. Aesophageal manometry function? Gut 28: 940-945; 1987.
11. VANTRAPPEN G, AGG HO, JANSSENS M. et al. Achalasia, diffuse esophageal spasm, and related motility disorders. Gastroenterology 76: 450; 1979.
12. WANTRAPPEN, G. HELLEMAUS, J. Treatment of achalasia and related motor disordeers. Gastroenterology, 79: 144-154; 1986.

X. ULCUS PÉPTICO

La úlcera péptica continúa siendo una afección muy frecuente de la patología digestiva. La etiología y fisiopatología son todavía, en gran medida desconocidas, lo que explica la falta de un tratamiento curativo y definitivo para los pacientes. La alta prevalencia vital estimada en el 10% de la población explica el gran interés para el clínico. Está generalmente aceptado el origen multifactorial del ulcus péptico, de forma que la enfermedad se desarrolla cuando se rompe el equilibrio existente entre los factores defensivos y agresivos, en favor de éstos últimos. Durante décadas se ha postulado el papel de la secreción clorhidropéptica en la patogenia de la enfermedad, sin olvidar la participación de ciertos factores exógenos —alcohol, tabaquismo, fármacos, etc.— que pueden intervenir lesionando los elementos defensivos de la mucosa gástrica. Ello explica que durante mucho tiempo el objetivo de la terapéutica ha ido orientada a neutralizar la secreción gástrica (antiácidos); y posteriormente hacia la neutralización del ácido ya secretado (antagonistas de los receptores H2, omeprazol), o potenciando los mecanismos defensivos de la mucosa (sucralfato, bismuto coloidal, prostaglandinas).

Los factores agresivos y por tanto favorecedores de la lesión ulcerosa incluyen trastornos endógenos (secreción ácida y de pepsina, sobre los que el paciente no tiene control) e influencias exógenas (antiinflamatorios no esteroideos, tabaquismo). La influencia que pueda desempeñar el estrés y la dieta es controvertido. Los factores defensivos comprenden la síntesis de prostaglandinas, la restitución celular, el flujo sanguíneo de la mucosa y la secreción de moco y bicarbonato. El antiguo aforismo "no ácido, no úlcera" continúa estando vigente en la mayoría de los casos.

Diversos autores consideran la infección por Helicobacter pylori como una de las causas de la úlcera gastroduodenal, de forma que la persistencia de la infección se ha relacionado con las recidivas de la enfermedad ulcerosa. Así mismo, aquellos pacientes que recibían fármacos antimicrobianos para erradicar el H. pylori presentaban una menor incidencia de episodios recurrentes ulcerosos; sin embargo, dado que en los estudios previos los pacientes habían recibido además bismuto, como medicación gastroprotectora parecía verosímil pensar que el efecto antiulceroso de los antimicrobianos fuese debida más a la acción del bis-muto que a aquellos fármacos per se.

Para tratar de esclarecer esta hipótesis Hentschel y cols. diseñaron un interesante estudio, que ha visto, la luz el pasado año, en la prestigiosa revista americana New England Journal Medicine. Estos autores han pretendido evaluar la importancia del tratamiento frente al H. pylori respecto a la incidencia de recidivas ulcerosas mediante un estudio randomizado doble-ciego, comparando el placebo con amoxicilina más metronidazol, que obviamente no poseen efecto gastroprotector de la mucosa. Se incluyeron 104 pacientes que presentaban úlcera duodenal recurrente e infección por H. pylori, y se randomizaron en dos grupos de tratamiento que recibieron amoxicilina (750 mg/8 h) ó placebo (de apariencia similar al antibiótico) durante un período de 12 días. Además todos los pacientes recibieron además ranitidina (300 mg por la noche) durante seis ó diez semanas. Una vez obtenida la curación, confirmada por endoscopia, los paciemtes continuaron en el estudio durante 12 meses, con repetidas exploraciones endoscópicas a los 2, 6 y 12 meses, para evaluar la tasa de recidivas ulcerosas.

A las seis semanas del estudio. se habían curado el 92% de los pacientes que recibieron antibióticos, frente al 75% del grupo placebo. A las diez semanas, la tasa de curación fué parecida en ambos grupos, con un porcentaje de 98 y 94 respectivamente. El Helicobacter pylori fué erradicado en 89% del primer grupo y sólo en el 2% del grupo tratado sin antibióticos.

Durante los 12 meses de seguimiento, solo 4 pacientes (8%) del grupo que recibió amoxicilina y metronidazol presentaron recidiva de la úlcera duodenal, frente a 42 (86%) del grupo placebo.

Estos resultados son lo suficientemente expresivos acerca de la importancia del Helicobacter pilory en la patogenia de la úlcera duodenal, así como la importancia de su erradicación para prevenir las recurrencias de la enfermedad ulcerosa. Por otro lado, los pacientes que reciben terapéutica antibiótica presentan una curación más rápida respecto a los del grupo placebo.

En estos últimos años se ha añadido, una nueva posibilidad de tratamiento farmacológico del ulcus péptico mediante el empleo de antimicrobianos. Todo ello ha tenido su origen en el descubrimiento del Helicobacter pylori presente en el 95-100% de la úlceras duodenales y en el 80% de las de localización gástrica. Este nuevo concepto "infeccioso" en la patología ulcerosa permitiría sintetizar tres causas principales responsables del ulcus péptico: la hipersecreción clorhidropéptica, el empleo de fármacos -antiinflamatorios nó esteroideos que lesionarían la mucosa gástrica, y la acción lesiva del H. pylori.

Los objetivos de la terapéutica se resumen en: a) obtener la cicatrización de la úlcera; b) aliviar el dolor; y c) prevenir las recidivas. Estos postulados están en consonancia con las palabras de RYLE, pronunciadas hace más de medio siglo: "....los médicos y cirujanos deben recordar siempre, que no deben interesarse solo por la lesión ulcerosa, sino por la enfermedad y su variabilidad en cada individuo. El juicio clínico no se basará solo en la existencia de una úlcera, sino en la interpretación del paciente y su enfermedad como un todo...".

Las recomendaciones dietéticas continúan siendo válidas aunque desmitificando ciertos tópicos de la alimentación. En la dieta, como en todo, es preferible una postura ecléctica y no repetitiva adecuando la ingesta a los gustos, costumbres y necesidades nutricionales de cada individuo.

Respecto al tratamiento farmacológico la relación de sustancias con efecto beneficioso sobre el ulcus péptico es muy amplia. Los antiácidos son fármacos seguros y eficaces utilizados en asociación a otros productos farmacológicos. El omeprazol y otros inhibidores del sistema H+ K+ ATPasa poseen una actividad antisecretora muy potente. Los antagonistas H2 actualmente disponibles difieren muy

poco entre sí, y representan una alternativa muy eficaz para neutralizar la lesión ulcerosa.

Bloqueantes de los receptores H2	*Inhibidores de la bomba de protones*
• Cimetidina • Ranitidina • Famotidina • Nizatidina • Roxatidina	• Omeprazol

Antimuscarínicos selectivos	*Fármacos de acción local*
• Pirenzepina	• bismuto coloidal • sucralfato

Prostaglandinas	*Acexamato de cinc*
• Misoprostol • Arboprostil • Rioprostil • Enprostil	Antiácidos

Otros

- Anticolinérgicos no selectivos
- Acetazolamida
- Sulpiride
- Somatostatina
- Sulfato de amilopectina
- Esaprazol
- Carbenoxolona, peptidasas, etc.

El descubrimiento de los antagonistas de los receptores H2 de la histamina ha cambiado las perspectivas de tratamiento de la úlcera péptica. En 1972, se descubrió el primer antagonista H2, y seis años más tarde irrumpían espectacularmente en la práctica clínica. La cimetidina fué el tercer antagonista H2 de la familia, con mayor eficacia y menos efectos secundarios que los precedentes: burinamida y metiamida. Estos fármacos producen una inhibición de todas

las formas de secreción clorhidropéptica independientemente del estímulo empleado (pentagastrina, histamina, hipoglucemia o alimentos) pero carecen de efecto sobre el vaciado gástrico y sobre el funcionalismo del esfinter esofágico inferior. Esta familia de fármacos, y otros que han ido apareciendo recientemente, han mejorado de forma considerable la calidad de vida del paciente ulceroso, disminuyendo así mismo, la incidencia de complicaciones clásicamente habituales: hemorragia digestiva, perforación, o estenosis pilórica.

En la actualidad los episodios de hemorragia digestiva tienden a ser autolimitados y cada vez se obtienen mejores resultados con la nueva farmacoterapia. En la perforación gastroduodenal, la cirugía es el método más resolutivo sobre todo en los casos más graves.

El género Campilobacter, como hemos indicado con anterioridad, ha adquirido especial importancia en los últimos años por su patogenia en ciertas infecciones sistémicas y en diversos cuadros diarréicos. En 1983, Marshall y Warren descubren una posible nueva especie (CLO "campilobacter like organism") detectada en el 95% de los pacientes con gastritis crónica y ulcus péptico; y ausente en sujetos con mucosa gástrica normal.

Posteriores investigaciones, incluyendo a diversos autores españoles, han confirmado estos mismos hallazgos. A favor de la patogenicidad del germen está la respuesta terapéutica ulcerosa al suprimir la infección mediante antibióticos, con mejoría o normalización del síndrome clínico y las alteraciones histológicas de la mucosa. Así, las opciones de futuro pueden estar en combatir el Helicobacter pylori con antibióticos, bismuto o antisecretores para prevenir las recidivas de la enfermedad ulcerosa.

Por otro lado, la infección gástrica por Helicobacter pylori parece ser un factor de riesgo para el cáncer gástrico. El reciente estudio multicéntrico Eurogast así parece demostrarlo. Este ha consistido en evaluar la relación entre prevalencia de la infección por el citado germen y las tasas de cáncer gástrico en una amplia población representativa del continente europeo. En cada centro (17 poblaciones de 13 países) alrededor de 50 varones y 50 mujeres de dos grupos de edad, 25-34 y 55-64 años, se seleccionaron al azar entre la población de esa zona geográfica. En todos los casos se tomaron muestras de sangre para determinar la presencia de anticuerpos IgG frente al H. pylori. Las tasas de prevalencia de seropositividad se relacionaron con las de incidencia de cáncer gástrico y de mortalidad por esta neoplasia. Los hallazgos de este estudio están en consonancia con el aumento de cáncer gástrico en cerca de seis veces en aquellas poblaciones con un 100% de infección por H. pylori, en comparación con aquellas otras libres de esta infección.

Los avances farmacológicos en la úlcera péptica han permitido la casi desaparición de los graves cuadros que hace años veíamos con cierta frecuencia en la clínica, derivados unos de las limitaciones del tratamiento médico y otros de la cirugía entonces imperante. El ulcus de boca anastomótica, la fístula gastroyeyunocólica, los síndromes funcionales postgastrectomía o las perforaciones gástricas, que eran moneda corriente en aquellos nuestros años de formación clínica como Médico Interno en el Hospital Clínico, son por fortuna, algo que parece pertenecer al pasado.

Respecto a la dispepsia nó ulcerosa, la mayoría de autores mantienen el criterio unánime respecto a la nó indicación de la terapéutica frente al H. pylori de manera rutinaria. Esta entidad clínica es un mosaico de patologías -orgánicas y funcionales- en las que no está del todo dilucidado el papel etiopatogénico de aquel microorganismo; su prevalencia es practicamente similar entre los sujetos normales y los que padecen dispepsia sea o nó sintomática. Por otro lado, no se registran cambios significativos en la incidencia e intensidad de los síntomas digestivos tras la erradicación del microorganismo, lo que justifica el nó exponer a estos pacientes tanto a los efectos secundarios de la medicación antibiótica, como a los enormes gastos sanitarios que representaría una patología tan frecuente.

El interés y preocupación por los aspectos científicos de la medicina interna obligan a un permanente estado de autoperfeccionamiento, de reciclaje y actualización de los conocimientos. Tras un largo caminar, éste que vivimos es un momento único para hacer un alto en el camino y meditar. Meditación retrospectiva sobre lo ya realizado con sus vicisitudes, logros y problemas; y, lo que es más importante, valorar y establecer una actitud mental y unos plantea-

mientos en consonancia con los avances científicos. Todo ello, sin olvidar, sin perder un ápice de los postulados que los maestros pretéritos dictaron como norma y guía de la actuación médica. "Arte y ciencia de curar", objetivo que permanece incólume con el devenir de los tiempos, y que Claudio Bernard asumiera como propio, con el axioma "conservar la salud y curar la enfermedad".

Esta actitud mental, esta inquietud permanente ante la problemática cotidiana que plantean los pacientes, así como el no permanecer pasivo ante la evolución de los avances científicos es la mejor herramienta para el progreso, en este caso de la medicina, y el bienestar de la sociedad. A poco que se examine cualquier parcela de la patología clínica pueden apreciarse, a su vez, las enormes lagunas que rodean a cada pequeña ínsula de conocimiento. Si bien los acontecimientos científicos surgen con una frecuencia y una velocidad inauditas, por otro lado, no es menos cierto que cada peldaño o atisbo de solución de un problema, es al mismo tiempo o de forma independiente el germen de una nueva interrogante que parece eclipsar el acontecimiento primero.

Los clínicos no podemos permanecer solo espectantes de los hechos que ocurren en nuestro entorno, sino que podemos y debemos ser testigos y actores de la historia y del devenir de los pacientes y de la enfermedad. Y todo ello con un espíritu crítico, agudo y sagaz para detectar, conocer, filiar y analizar los problemas; y una vez que todo esto ha tenido lugar, poder actuar de forma decidida y eficaz ante cada situación, siempre inédita, que cada individuo plantea.

La enfermedad, extraña criatura que adopta formas y actitudes sumamente variables; y así como no hay dos personas iguales y que repondan de forma similar ante los retos y los hechos que la vida plantea, de igual manera no puede establecerse un tratamiento monocorde y repetitivo frente a cada paciente y cada enfermedad. La pericia, el arte de cada médico radica en saber entender y analizar cada caso de forma única, y hasta inédita, adaptando los saberes y actitudes a ese paciente concreto, y nó, tratando de "encorsetar" cada caso en los arquetipos que la ciencia médica dictaminare en su momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALPER J. New Bind for Ulcer Bacterium. Science 262: 1817; 1993.
2. BENEYTO CASTILLO, F., SABATER V. et al. Estudio epidemiológico de la mortalidad por úlcera gástrica y duodenal en España (1951-1979). Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 71: 481-487; 1987.
3. BOIXEDA DE MIQUEL D. Tratamiento de la úlcera péptica con antibióticos. Gastroenterol. Hepatol. 16: 813-816; 1993.
4. DAVIS GR., RAMPTON DS. Helicobacter pylori, free radicals and gastroduodenal disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.
5. EDITORIAL. New face among the campilobacter. Lancet 1: 662; 1983.
6. EUROGAST. Grupo de estudio. Una asociación internacional entre la infección por Helicobacter pylori y el cáncer gástrico. Lancet (ed. esp.) 23: 203-207; 1993.
7. GIL EXTREMERA B. Tratamiento de la úlcera péptica. Actualidad Med. 70: 377-384; 1984.
8. GOODWIN C.S. Cáncer Gástrico y Helicobacterpylori: el asesino susurrante. Lancet (Ed. esp.) 24: 7-8; 1994
9. GUERREIRO AS. Peptic ulcer disease. Long-term medical treatment or surgery? Eur. J. Int. Med. 3 (suppl. 1); 21-24; 1992.
10. HENTSCHEL E. *et al.* Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of the duodenal ulcer. N. Engl. J. Med. 328: 308-312; 1993.
11. MALFERTHEINER P, BODE G. Helicobacter pylori and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 5 (suppl. 1): S1-S8; 1993.
12. PAJARES JM. Campilobacter (Helicobacter pylori y patología gastroduodenal). Agente causal o colonización asociada. Gastroenterol. Hepatol. 13: 467-469; 1990.
13. PIQUÉ BADÍA JM. Citoprotección gástrica. An. Med. Intern. (Mad) 10: 375-405; 1992.
14. SAINZ SAMITIER R. Tratamiento de la úlcera péptica. Gastroenterol. Hepatol. 14: 323-329; 1991.

15. SPIRO HM. Enfermedad ulcerosa duodenal Hosp. Pract. (ed. esp.) 1: 11-28; 1986.

16. VAIRA D, HOLTON J, MIGLIOLI M. *et al.* Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection. Current Opinion in Gastroenterology 10: 98-104; 1994.

17. VINAYEK K. et al. Intravenous omeprazole in patients with Zollinger-Ellison Syndrome undergoing surgerg. Castroenterology 99: 10-16; 1990.

18. WOLBE, MM. JENSEN RT. Zollinger-Ellison Syndrome; Current concepts in diagnosis and management. M. Engl. J. med. 317: 1200-1208; 1987.

XI. GASTRITIS CRÓNICA

Desde que el término gastritis fuera introducido por STAHL en 1728, el interés que ha despertado en los clínicos ha ido en consonancia con el devenir del pensamiento médico; desde períodos de auténtico entusiasmo a otros de verdadero olvido científico. La gastritis crónica (GC) es un proceso inflamatorio inespecífico que afecta total o parcialmente a la mucosa gástrica. En épocas pasadas se tuvo, por médicos y por profanos, una concepción empírica de las afecciones gástricas, sin que ello significase una infravaloración en el contexto de su importancia patológica. Cervantes, por boca de Don Quijote exclamaba: "...que la salud de todo el cuerpo se fragua en la oficina del estómago"; de esta forma reflejaba, con acertado tino, nuestro genio de las letras la importancia de este órgano en el contexto general de la salud.

El siglo XIX, alumbra la anatomía patológica de MORGAGNI, BICHAT y VIRCHOW, defensores de lo morfológico y sus alteraciones (dismorfias), y de BROUSSAIS defensor de la inflamación difusa del tramo alimentario "gastroenteritis", que sería el sustrato citológico de la GC. El auge ulterior de la necropsia explicó que la gastritis se interpretase como debida a mecanismos de autolisis postmortem (HANDFTEL JONES, 1855 y FENWICH 1880). El uso del formolaldehido permitió a KNUD FABER (1935) progresar en este campo al poder estudiar las muestras necrópsicas en mejores condiciones de observación. La primera clasificación histopatológica es de BROUSSAIS (1816), que establece las categorías de gastritis flemonosa, corrosiva y común ó "gastritides". Aquellos trabajos iniciales se basaban, obviamente, en piezas de necropsia. CARSWELL, algunos años más

tarde, 1838, considera que las alteraciones anteriormente descritas corresponden en realidad a los fenómenos postmortem de autodigestión y putrefacción de la mucosa gástrica. A finales del pasado siglo, FABER estudia estómagos de cadáveres a los que inyectaba formol inmediatamente después de producirse el óbito para prevernir la citolisis. Estas obervaciones le permitieron establecer una nueva categoría de modalidad de gastritis, a saber: gastritis crónica erosiva, de localización preferente en el antro, y pangastritis difusa, generalmente de origen fúndico. De esta forma, se consolidaba el nuevo concepto de gastritis como enfermedad orgánica según el pensamiento de BROUSSAIS.

Esta investigaciones tampoco estuvieron exentas de críticas orientadas a considerar los hallazgos previos más bien fruto de la anoxia tisular preagónica que a fenómenos autotócnos de la mucosa gástrica. Igual suerte se dispensó a los hallazgos de KONJETZNY (1928) cuando describía la gastritis de los estómagos operados por ulcus o

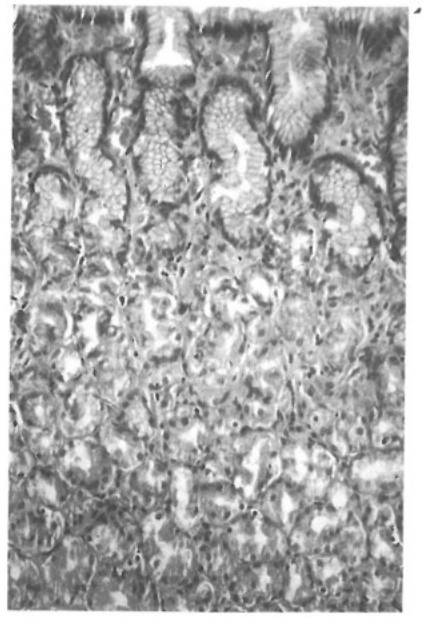


Figura 1. Mucosa gástrica normal

carcinoma más atribuíble a la anestesia y a los tratornos circulatorios del acto quirúrgico. Las investigaciones de FENWICK sobre la atrofia gástrica en un paciente con anemia perniciosa y la descripción de HEBBEL de la gastritis de antro, de cuerpo y de fundus respectivamente cierran un importante capítulo sobre el estudio de las gastritis, aunque abren otras nuevas interrogantes nó del todo aclaradas en el momento presente.

La irrupción de la biopsia gástrica in vivo a ciegas a finales de los cincuenta (WOOD, TOMENIUS, SCHINDLER, MAGNUS, PALMER, JOSKE, entre otros) arroja nuevas luces al conocimiento de esta importante gastropatía. Esta nueva técnica demostró que la gastritis crónica era una enfermedad difusa aunque también podía adoptar la forma "en parches" o parcelar. Con la biopsia ciega generalmente se obtenía una muestra de la curvadura mayor del cuerpo gástrico, zona que no suele estar afectada por el proceso inflamatorio crónico, a menos que éste sea difuso. Ello pudo solventarse en estos últimos años con el desarrollo del fibroendoscopio y la biopsia in vivo dirigida. A partir de este momento, 1972, dos han sido las clasificaciones más ampliamente aceptadas: la de WHITEHEAD y GEAR, quienes unifican las clasificaciones que se referían sólo al cuerpo o al antro gástricos, dividiendo los procesos inflamatorios crónicos del estómago en superficiales, atróficos y atrofia gástrica. Para ello se tuvieron en consideración cuatro parámetros: tipo de mucosa biopsiada, tipo de gastritis crónica, actividad del proceso inflamatorio, presencia y extensión de la metaplasia. La clasificación de RAO, KRASNER y THOMSON (1975) valora el grado de infiltración celular crónico, la existencia de GC media, moderadamente avanzada ("severe gastritis"), y avanzada ("severe"), con o sin atrofia o metaplasia intestinal.

Lesiones histopatológicas de la gastritis crónica (GC)

Histopatología	*GC+*	*GC**	*GC++*	*GC***	*Atrofia g.*
esp. muc.	0	+	++	++	+++
nº gländ.	0	+	++	+++	+++
dil. quist. glandular	0	0	+/++	++/+++	0/+++
antr.	0	0	+/++	++/+++	0/+++
metapl. int.	0	0	0	+++	++/+++
endoc.	0	0	+/++	++/+++	++/+++
degen. celul.	0/+	+	++	+++	+++
activ. regen.	0/+	+	++	++/+++	+++
displasia	0	0/++	+/++	++/+++	+++
infilt. infl.	++	++/+++	+++	+++	0/+++
neoangiogén.	+	++	++	++	+/++
edema extrac.	+	+	+/++	++	0/+++

GC+: GC superficial; **GC*:** GC preatrófica; **GC++**: GC atrófica II; **GC****: GC atrófica III; **esp. muc.**: disminución espesor de la mucosa.

Figura 2.
Gastritis crónica superficial

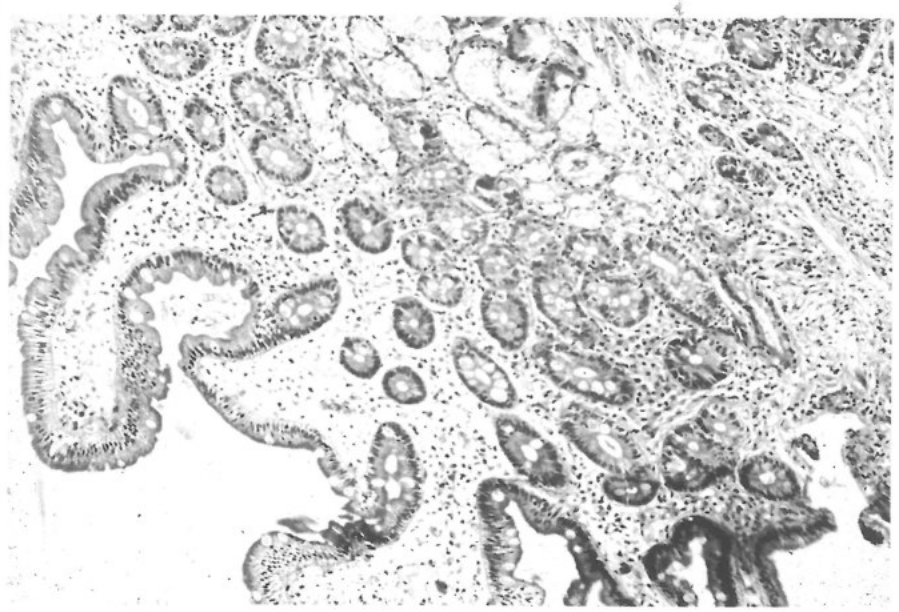


Figura 3. Gastritis crónica. Grado 3

GASTRITIS CRÓNICA FUNDAL Y ANTRAL

Si bien FABER en 1935 había establecido dos tipos de GC, antral y de cuerpo, con criterios exclusivamente topográficos, son STRICKLAND y MCKAY (1973) quienes consideran estas dos modalidades de GC como entidades diferenciadas respecto a la etiología, patogenia, clínica y carácter evolutivo. Estos autores hablan de una GC fúndica ó tipo A, la de tipo antral o B. La primera viene caracterizada por: a) asociarse a la anemia perniciosa, enfermedades endocrinas y reacciones autoinmunes órgano-específicas; b) poseer anticuerpos anticélula parietal positivos; c) hipergastrinemia; d) afectación difusa de la mucosa del fundus y cuerpo gástrico, y normalidad del antro; e) grave afectación de la secreción clorhidropéptica; f) rara asociación con el desarrollo de carcinoma gástrico; g) posible determinación genética; h) importancia etiopátogénica de los factores inmunológicos, y poca expresividad de los factores agresivos exógenos y endógenos.

Por el contrario, la GC antral o de tipo B se caracteriza por: a) asociarse a la presencia de úlcera gástrica y lesiones agudas de la mucosa gástrica; b) puede manifestarse clínicamente por molestias gastrointestinales y hemorragias digestivas altas; c) ausencia de anticuerpos anticélula parietal; d) gastrinemia normal o descendida; e) mucosa del fundus y cuerpo normal o focalmente alterada, y mucosa antral afectada; f) secreción clorhidropéptica normal o ligeramente disminuída; g) frecuente asociación con carcinoma gástrico; h) no determinación genética; i) gran importancia etiopatogénica de los factores agresivos exógenos y endógenos y escasa o nula de los inmunológicos. Ambas formas de GC se pueden presentar de forma aislada e independiente. Aunque es frecuente la asociación, la GC tipo B es cuatro veces más frecuente que la de tipo A. Investigaciones ulteriores corroboran que los criterios de STRICKLAND y MACKAY (1973) solo tienen especial validez para los individuos de edad avanzada.

Naturalmente, todavía no todo es conocido en el apasionante campo de las gastropatías inflamatorias. Nuevos descubrimientos, nuevos avances en el terreno de la citología, y especialmente de la inmunología están dando un importante sesgo en el esclarecimiento

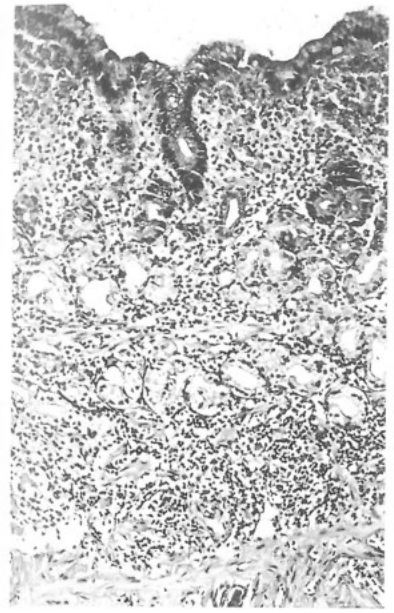


Figura 4.
Gastritis atrófica

Figura 5. Metaplasia intestinal

de esta patología, ¿son los factores exógenos y endógenos nocivos a la mucosa gástrica los iniciadores o perpetuadores de la reacción inmune en los individuos predipuestos? ¿es la alteración inumunológica per se la iniciadora de toda la cascada patogenética? Estas y otras interrogantes representan retos a la investigación gastroenterologógica básica y clínica aplicativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE LA SANTA LÓPEZ J. Dispepsia nó ulcerosa ¿qué situaciones patológicas se engloban dentro de este concepto y cómo deben tratarse? En J. Rodés, V. Arroy, M. Piqué "Controversias en gastroenterología". Doyma S.A. Bascelona, 1993.
2. FERNÁNDEZ LLORET S, CABALLERO PLASENCIA A, MARTÍN RUIZ JL, GIL EXTREMERA B, PEÑA ANGULO JF. Gastritis crónica. Editorial Castalia, Madrid, 1982.
3. FERNÁNDEZ CLORET, S. CABALLERO PLASENCIA, A.M., GIL EXTREMERA, B. Estudio de 156 cánceres gástricos. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 58: 397-402; 1980.
4. FERNÁNDEZ CLORET, S., GIL EXTREMERA, B. Patología gástrica asociada al reflejo duodenogástrico determinado por endoscopia. Rev. Esp. Enf. Ap. Diag. 57: 285-290; 1980.
5. FERNÁNDEZ CLORET, S. GIL EXTREMERA, B. et al. Gastritis crónica y úlcera gastroduodenal. Rev. esp. Enf. Ap. Dig. 57.: 417-424; 1980.
6. FERNÁNDEZ LLORET S, GONZÁLEZ CALVÍN J, MARFIL LIZANA JM, PEÑA ANGULO JF, MONTERO GARCÍA M, GIL EXTREMERA B. Criterios endoscópicos de gastritis crónica. Correlación histoendoscópica. Estudio de 323 casos. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 57: 9-14; 1980.
7. FERNÁNDEZ LLORET S, GIL EXTREMERA B, MARFIL LIZANA JM, ANEIROS CACHAZA J. Gastritis crónica en el operado de estómago (Bilrroth II). Rev. Cir. Esp. 33: 471-476; 1979.
8. FERNÁNDEZ LLORET S, GIL EXTREMERA B. Aspectos etiopatogénicos de las gastritis crónicas. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 56: 185-195; 1979.
9. GILVANY, JM., LEEN E., et al. The long-term. effect of Helicobacter pyloril on gastric mucosa. Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 6: 43-46; 1994.
10. HERRERÍA GUTIÉRREZ JM, PÉREZ MIJARES R. Nuevos aspectos sobre el concepto y la clasificación de las gastritis crónicas. Rev. Clin. Esp. 137: 1- 3; 1975.
11. RODÉS J, ARROYO V, PIQUÉ JM. Controversias en gastroenterología. Ed. Doyma S.A. Barcelona 1992.
12. SIURALA M, SEPPALA K. Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia. Results of follow-up examinations. Acta med. Scand. 166: 455-474; 1960.
13. SIPPONEN P. Chronic gastritis and ulcer risk scand. J. Gastroenteral. 25: 193-196.; 1990.
14. WHITEHEAD R, TRUELOVESC, GEAR MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. J. Clin. Pathol. 25: 1-11; 1972.

XII. LITIASIS BILIAR

La litiasis biliar es una enfermedad muy frecuente en los países occidentales. En Europa, la prevalencia se estima entre el 7 al 21% en los varones y del 14 al 27% de las mujeres. Se distinguen dos modalidades en la forma de presentarse la enfermedad, con epidemiología y factores de riesgo diferentes: a) litiasis de colesterol (75%) relacionada con anomalías del metabolismo de las sales biliares y del colesterol; y, b) litiasis pigmentaria (25%) debida a trastornos en el metabolismo de la bilirrubina. Entre los factores de riesgo de litiasis de colesterol se incluye el sexo femenino, en probable relación con el papel hormonal, y la edad, con una prevalencia del 60% a partir de los ochenta años. Los factores familiares y étnicos tienen también una gran importancia. Otros elementos a considerar son la toma de contraceptivos, tratamientos estrogénicos, gestación, diabetes, dislipemia y determinados hábitos alimenticios (consumo excesivo de calorías, azúcares refinados y dietas pobres en fibra vegetal). Si bien se ha avanzado en el conocimiento de esta afección tan común como la litiasis biliar, quedan todavía numerosas sombras en su conocimiento, en sus aspectos patogenéticos y clínicos.

Prevalencia de litiasis biliar en la población europea

País	Población	Año	Varones (%)	Mujeres (%)
Suecia	Malmöe	1979	–	20
Italia	Roma	1980	11	14
Dinamarca	Copenhague	1982	7	14
Noruega	Bergen	1983	21	27
Gran Bretaña	Oxford	1983	–	21
España	Barcelona	1984	9	12
Holanda	Mäastricht	1985	5	16

Las primeras descripciones acerca de la litiasis biliar datan del siglo VI d.C. En el siglo XII IBN SIRCA, AVICENNA, observó fístulas biliares tras drenar ciertos abscesos de la pared abdominal. Los conocimientos de escuela de Alejandría cayeron en el olvido en la edad media, para resucitarse posteriormente en el siglo XVI en la Universidad de Bolonia. En 1507 BENIVENI avanzó en el estudio de la litiasis biliar al relacionarla con ciertas manifestaciones clínicas aunque loos mayores progresos tuvieron lugar, sin embargo, en el siglo XVII. En 1867, JOHN BOBBS realiza la primera colecistostomía electiva en un caso de hidrops vesicular. Años más tarde, 1812, LANGENBUCH realiza la primera colecistectomía con éxito, tras desarrollar durante años la técnica en el cadáver. En la actualidad, la cirugía de la litiasis biliar es muy segura con una mortalidad que no supera el 1% y una morbilidad también baja. Por tanto, el tratamiento de la litiasis biliar mediante colecistectomía ha sido generalmente aceptado. Con el paso de los años la cirugía ha continuado siendo el tratamiento idóneo en la mayoría de pacientes con colelitiasis especialmente complicada (colecistitis, empiema, ictericia obstructiva, colangitis), dos avances, sin embargo, pueden compartir el éxito de la colecistectomía. Uno es la litotricia extracorpórea por onda de choque; el otro, es la canulación percutánea transhepática de la vesícula biliar con infusión directa del solvente.

La litotricia extracorpórea es una alternativa terapéutica eficaz y segura en determinados pacientes. Las interrogantes planteadas en torno a su empleo son todavía diversas: a) aumentar el número de indicaciones; b) establecer los criterios de fracaso del tratamiento; c) utilidad de la terapéutica coadyuvante, entre otras. Obviamente, la aparición de toda innovación terapéutica plantea interrogantes y expectativas, luces y sombras en la búsqueda de la curación y del progreso de la medicina. Una complicación litiásica cada vez mejor conocida y que solía pasar desapercibida en muchas ocasiones es la litiasis del colédoco. Ahora se conoce mejor el cuadro clínico, y lo que es más importante, se empiezan a buscar los factores in situ que puedan explicar la litiasis coledociana de novo en los pacientes colecistectomizados y que en el acto quirúrgico presentaban permeabilidad de la vía biliar principal. La frecuencia de calculosis coledociana entre la población de edad avanzada y el carácter penoso de sus síntomas plantea un importante reto para el clínico y para el

cirujano. El proceso se inicia sobre todo a partir de la quinta década de la vida, con un claro predominio en las mujeres (proporción de 3:1) respecto a los varones. Esta predilección por el sexo femenino tiende a desaparecer con el paso de los años, de forma que a partir de los ochenta años la incidencia en ambos grupos de población viene a ser similar.

La litiasis residual de la vía biliar principal radica en la persistencia de uno o más cálculos en la misma después de la cirugía sobre la vesícula y/o vías biliares. La litiasis puede adoptar dos modalidades: a) abierta, que se descubre cuando el paciente tiene colocado un tubo de Kehr para el drenaje de la vía biliar. Esta modalidad alcanza el 1.6% de las intervenciones por colelitiasis; b) cerrada, que es descubierta en la colecistectomía sin existir drenaje externo alguno. La frecuencia está próxima al 0.5% de las intervenciones sobre el colecisto y/o vías biliares. La litiasis recidivante o recurrente es aquella derivada de la formación de calculosis biliar con posterioridad a la colecistectomía.

Figura 6. Coledocolitiasis primaria asociada a colecistolitiasis. Las diferencias entre los dos tipos de cálculos son evidentes. Los cálculos coledocianos eran más o menos cilíndricos y se articulaban entre sí. La fighra 22 corresponde al cálculo señalado.

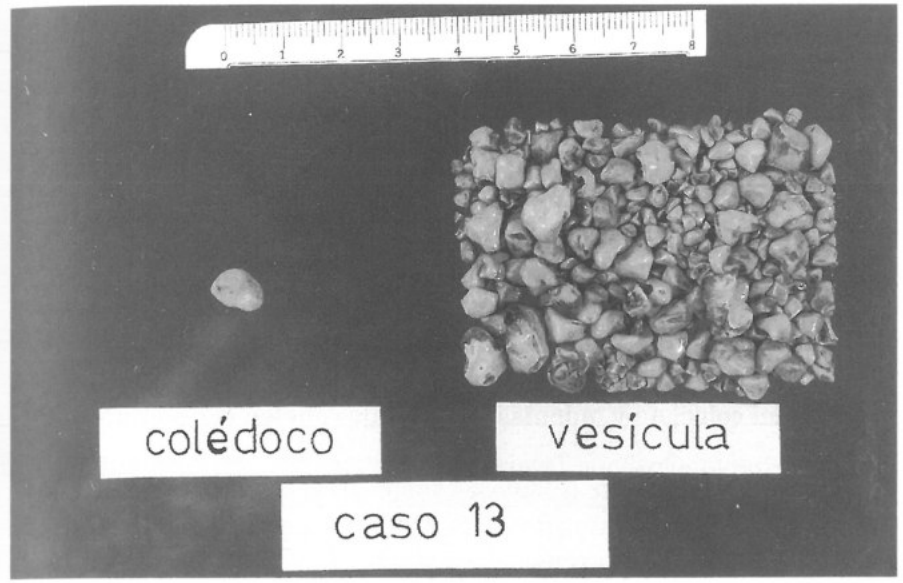


Figura 7. Coledocolitiasis secundaria. El cálculo coledociano no era mayor que el cístico y era idéntico a los vesiculares.

El **diagnóstico** de la coledocolitiasis se ha ido incrementando a medida que el médico ha mejorado su conocimiento de esta entidad, pues obviamente no se diagnostica aquello que se ignora, y además se han introducido las técnicas de diagnóstico, invasivas y nó invasivas, en los protocolos de estudio de la vía biliar principal. En los operados, la coexistencia de litiasis biliar y litiasis coledociana era del 7 por 100 en una antigua estadística de la Clínica Mayo (1931). En estudios recientes este porcentaje alcanza el 25 al 30 e incluso más; lo que significa para el cirujano que de cuatro enfermos colelitiásicos operados, uno tiene cálculos en el colédoco. Estos cálculos, sin embargo, pueden pasar ignorados a pesar de una cuidadosa exploración manual e instrumental.

La colangiografía operatoria, la radiomanometría y la coledocotomía pueden dar resultados negativos. La incidencia de cálculos "olvidados" en la luz del colédoco puede oscilar entre el 5 y el 25 por 100 de todos los casos operados.

La calculosis coledociana puede tener dos orígenes: a) cálculos provenientes de la vesícula biliar que han emigrado hasta el colédoco;

b) cálculos formados "in situ", en la luz del colédoco. El primer caso es el más frecuente, de forma que la coledocolitiasis vendría a ser un epifenómeno de la colelitiasis. El segundo supuesto lo corrobora un número de pacientes (5% aproximadamente) con litiasis del colédoco y una vesícula deshabitada. En estos se trata de cálculos únicos y voluminosos intracoledocianos acompañantes a una vesícula atrófica.

Cuando en el curso de una coledocolitiasis se descubre la integridad histológica de la vesícula biliar hay que suponer que los cálculos se formaron en el colédoco. En los casos de migración calculosa hacia el colédoco, se encuentran alteraciones histopatológicas de la mucosa del colecisto y, además, los cálculos suelen ser polifacetados.

Anatómicamente, la calculosis suele ubicarse en la parte distal del conducto cercana al esfinter de Oddi. La permanencia prolongada de los cálculos (compresión mecánica) favorece la infección y la aparición de lesiones en la mucosa que puede llegar a necrosis y fistulización con órganos vecinos. La constitución química de estos cálculos suele corresponder a colesterol, bilirrubina, sales cálcicas, ácidos grasos, triglicéridos, polisacáridos y proteínas. Si en los cálculos de la vesícula hay un gran contenido de colesterol, los del colédoco son ricos en bilirrubina.

TÉCNICAS DE ESTUDIO DE LOS CÁLCULOS BILIARES

Los primeros intentos por analizar la composición química de los cálculos biliares se basaban en la extracción escalonada de sus constituyentes por medio de solventes de los mismos. Estos métodos, sin embargo, implicaban la necesidad de que aquellos constituyentes fuesen solubles, lo cual no siempre ocurría así. Esta condición previa ha podido ser obviada en los últimos años gracias a la espectroscopia de infrarrojos que no requiere ni solubilización previa ni cristalinidad.

Otras técnicas recientemente utilizadas para analizar la composición química de los cálculos biliares incluyen la cromatografía de gas, la espectroscopia de masa, la cromatografía en capa fina, microsondas, etc.

De entre los métodos de análisis químico hay uno que sobresale por sus especiales capacidades: la difracción de rayos X. Este método ya ha sido aplicado con anterioridad al estudio de los cálculos biliares por SUTOR y WOOLEY; su gran utilidad radica en que permite no solo la determinación de la sustancia química cristalina, sino también su estructura molecular, pudiendo diferenciar así entre los distintos polimorfos de un determinado compuesto químico. Han pasado ya más de 70 años desde que MAX von LAÜE, realizara su experimento de la difracción de los rayos X por un cristal de calcantita. Desde entonces esta técnica se ha convertido en la herramienta más poderosa de que se dispone para el estudio de la estructura íntima de la materia cristalina.

En una primera aproximación un cristal puede considerarse como una agrupación ordenada y periódica de átomos o moléculas. Todos ellos, al ser alcanzados por un haz de rayos X, los difunde de manera simultánea. En general las ondas disipadas interfieren unas con otras anulándose, pero en ciertas direcciones se refuerzan para formar un nuevo frente de onda. Este fenómeno de interferencia constructiva es lo que se conoce como difracción. Estas direcciones privilegiadas están únicamente condicionadas por la geometría de la red cristalina, mientras que la intensidad de los haces difractados depende del tipo y forma de agruparse los átomos en el cristal. Por consiguiente, el estudio de la geometría y de la intensidad de la difracción permiten determinar la estructura cristalina. Puesto que el diagrama de difracción de rayos X depende únicamente de la posición de los átomos y naturaleza de la forma, tamaño y tipo de red, posición de los átomos y naturaleza de los mismos, es evidente que cada especie cristalina presentará un diagrama característico de ella, constituyendo, por así decirlo, una tarjeta de identidad de la sustancia en cuestión.

La difracción de Rx es, pues, un procedimiento seguro de identificación de sustancias sólidas sin más limitación, en principio, que la de poseer una estructura cristalina.

El estudio estructural se realiza por medio de cortes transversales finos y su ulterior observación con microscopio-lupa. Mucho se ha avanzado en el conocimiento de la colelitiasis desde que en la

década de los cincuenta-sesenta comenzaran a publicarse los primeros trabajos, algunos de los cuales utilizaban técnicas de tinción histoquímica para poner de manifiesto la estructura de la matriz orgánica de los cálculos.

En los últimos años, la aplicación de modernas técnicas (microscopia electrónica de barrido con o sin analizador de energías dispersivas, el estudio de láminas delgadas con microscopía de luz normal o polarizada, la microrradiografía X, la espectroscopia óptica, el análisis óptico diferencial, el microanálisis de sonda electrónica) han posibitado en gran medida estos avances. Pese a ello, el conocimiento de la microestructura litiásica, por su complejidad, continúa siendo un campo lleno de interrogantes.

La estructura de los cálculos autóctonos del colédoco suele ser bastante homogénea, no existiendo demasiadas diferencias entre las distintas partes de un mismo cálculo: tanto el núcleo como las capas intermedias o la corteza presentan el mismo o similar aspecto microscópico.

Los cálculos coledocianos tienen habitualmente una muy pobre birrefrigencia al ser observados con luz polarizada; y, en aquellos puntos donde se encuentra es debida a la agregación de microcristales de colesterol, que son un constituyente muy minoritario en la coledocolitiasis primaria. Estos microcristales de colesterol suelen disponerse de forma anárquica entre las múltiples capas de material microgranular altamente pigmentado y opaco que constituye la mayor parte del cálculo. En su conjunto, éste adopta una estructura poliestratificada y más o menos concéntrica, si bien en algunos esta estructura básica sufre algunas deformaciones que pueden enmascarar el patrón fundamental. Raramente se ecuentra algún vestigio de patrón radial.

La descripción anterior puede aplicarse, tanto a las porciones medias como a las externas de los cálculos. En las internas, la estructura poliestratificada vá progresivamente difuminándose hasta llegar al núcleo, que suele estar constituído por el mismo material hiperpigmentado del resto del cálculo, pero sin la disposición en capas concéntricas: el núcleo suele ser simplemente un conglomerado anárquico y amorfo de color rojizo o marrón oscuro.

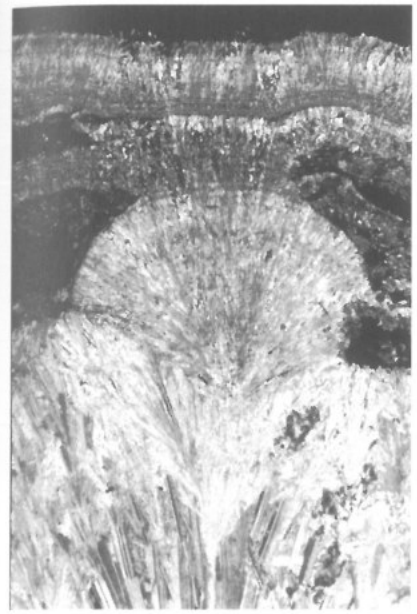


Figura 8. Disposición en "abanico" de los cristales de colesterol con presencia a ambos lados de cristales de calcita y vaterita.

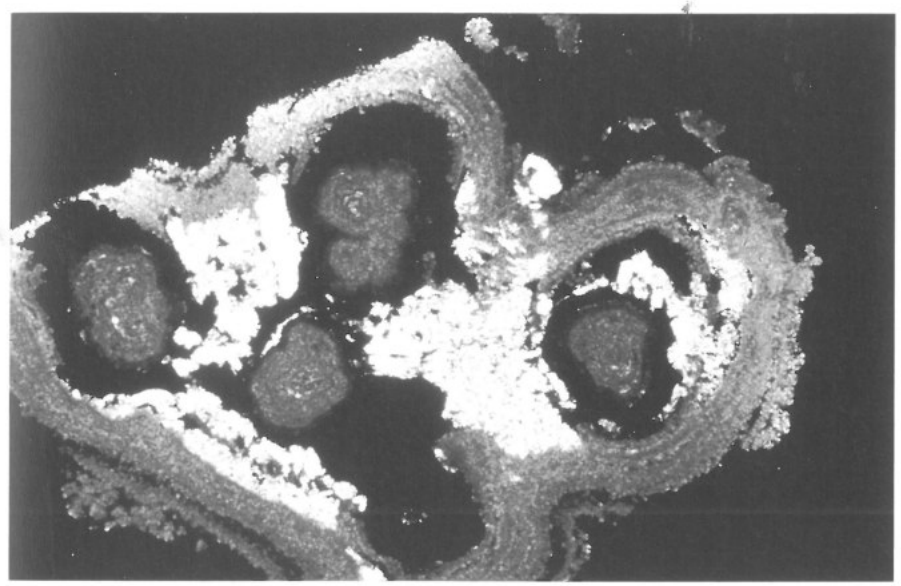


Figura 9.
Cálculo multinucleado. Se observan conglomerados de cristales de colesterol.

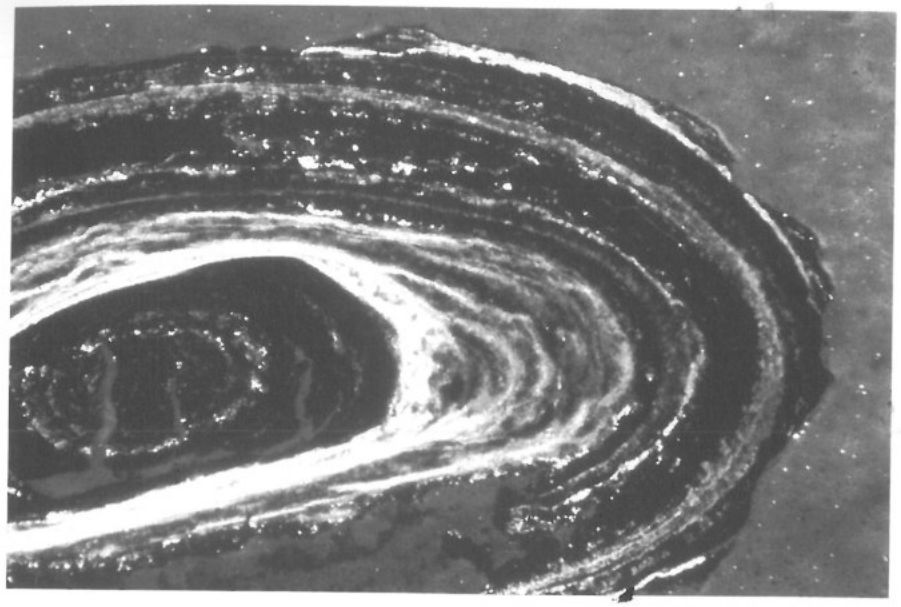


Figura 10. Cálculo caledociano con una disposición estratificada, escaso contenido en colesterol y abundantes pigmentos.

En los cálculos secundariamente coledocianos, los núcleos, en la mayoría de los casos, están constituídos por cristales de colesterol que parten radialmente desde el mismo siendo frecuente que existan fisuras a este nivel. Habitualmente esta zona suele estar más pigmentada que el resto del cálculo. El núcleo a veces es un punto virtual del que parten los cristales de colesterol en un crecimiento radial explosivo de gran belleza plástica. En otras, es un conglomerado anárquico de cristales tubulares de colesterol. Más raros son aquellos casos en que el núcleo está compuesto de carbonato cálcico.

En la gran mayoría de los cálculos formados en la vesícula las porciones externas del mismo suelen estar formadas por cristales radiales de colesterol. Los cristales pueden estar totalmente libres de pigmentos biliares o bien tener una coloración amarillenta-marrón debida a la disposición sobre la superficie de colesterol. En algunas ocasiones, los desarrollos cristalinos recuerdan la imagen de varias espigas yuxtapuestas o la de abanicos abiertos. Los cristales de colesterol pueden adoptar un aspecto laminado y tubular o

una morfología más longitudinal que les confiere una apariencia finamente fibrosa. En otras ocasiones, puede encontrarse un microgranulado de colesterol de muy pobre desarrollo cristalino. El crecimiento de los cálculos no se produce exclusivamente por la deposición de nuevas moléculas sobre cristales preformados. En algunas ocasiones se pueden encontrar pequeños cálculos enteros que se han adherido a otro mayor y han quedado englobados definitivamente en el interior de éste.

Las porciones externas del cálculo suelen mantener básicamente la misma estructura que las zonas intermedias, pero es característico encontrar bandas hiperpigmentadas que rodean toda la circunferencia del cálculo. Estas bandas pueden adoptar un aspecto pseudoestratificado que no debe confundirse con la auténtica estratifición de la coledocolitiasis primaria.

La disposición radiada típica de la coledocolitiasis llega a perderse, sin embargo, en algunos casos en los que existe abundante carbonato cálcico en las porciones más externas del cálculo. Estas sales tienden a crecer sobre la superficie formando estructuras de aspecto irregularmente piramidal, que más tarde son cubiertas por la aposición de colesterol y de pigmentos. Las nuevas moléculas de carbonato cálcico suelen depositarse en las porciones externas del cálculo, pero, raras veces pueden hacerlo de forma difusa.

El estudio de los cálculos biliares mediante difracción de rayos X permite distinguir siete patrones diferentes: uno para el colesterol, otro para materiales amorfos, no cristalinos, y otros cinco para la calcita, vaterita, aragonito, OH-apatita y whitlockita.

La colelitiasis en general y la coledocolitiasis en particular son problemas de gran importancia sanitaria a escala mundial, no solo por la su frecuencia y las repercusiones médicas que conllevan, sino además por los aspectos sociales y económicos. En algunos países casi un tercio de la población femenina adulta presenta colelitiasis y más de un millón de intervenciones quirúrgicas se realizan anualmente en todo el mundo por este motivo. Sólo en Estados Unidos de América hay más de veinte millones de personas con litiasis biliar, y con un promedio de 500.000 colecistectomías al año.

Las manifestaciones clínicas de la coledocolitiasis pueden aparecer en un sujeto operado previamente de litiasis biliar, o de forma primaria en individuos sanos. En el primer caso, es preciso averiguar si en la intervención quirúrgica se exploró el colédoco y si se practicó colangiografía intraoperatoria.

En un número significativo de pacientes la litiasis del colédoco aparece de forma asintomática y su descubrimiento es fortuito. Clásicamente el proceso viene definido por la tríada de CHAUFFARD: dolor, fiebre con escalofríos e ictericia; a estos síntomas cardinales pueden unirse náuseas, vómitos y molestias dispépticas. Entre las complicaciones precoces se incluye la colangitis ascendente secundaria a la inflamación y contaminación bacteriana de la bilis. Más raramente puede presentarse septicemia, pancreatitis aguda, abscesos hepáticos o fístulas biliares. Entre las complicaciones tardías hay que destacar la colestasis persistente que puede derivar a una cirrosis colostática-colangítica.

La cirrosis biliar secundaria puede aparecer en aquellos pacientes con una larga historia de episodios de ictericia intermitente y colangitis. Por otro lado, la estenosis coledociana puede ser secundaria a la aparición de cuadros de colangitis (dolor en hipocondrio derecho, ictericia, fiebre, malestar general, etc.) y ulterior formación de adherencias con órganos vecinos.

Si bien el tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar simple no suele plantear problemas, la coledocolitiasis es en cambio, una situación más complicada. La incidencia de cálculos coledocianos en la litiasis biliar es del 15%, porcentaje que vá en aumento con la edad hasta alcanzar el 35% en pacientes mayores de ochenta años. La técnica quirúrgica es la coledocotomía baja y extracción de los cálculos con la ayuda de pinzas de RANDALL o sondas tipo cesta de Dormia o balón de Fogarthy. Actualmente se aconseja no explorar el colédoco "a ciegas" y usar, en cambio, la coledoscopia rígida o flexible.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALLEN MJ et al. Cholelitholysis using methyl tertiary butyl eter. Gastroenterology 88: 122-125; 1985.
2. DÍEZ-CASCÓN A. et al. La colangiografía postoperatoria trans Kehr en posiciones orto y horizontal: aspectos morfológico-funcionales de las vías biliares. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 83: 261-269; 1993.
3. DOWLING RH. New technology in the treatment of gallbladder stones. Gastroenterol Clin. Biol. 12: 309-311; 1988.
4. GARCÍA A, CANTERO J, GIL EXTREMERA B. et al. Differences in gallstones structure in primary common bile duct lithiasis and gallbladder lithiasis. Klin. Wochenschr. 68: 496-502; 1990.
5. GIL EXTREMERA B. Síndrome postcolecistectomía. En Manual de Patología Médica, tomo 3, pag. 601-603, Aparato Digestivo (J. Peláez Redondo, A. Peña Yañez). Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1982.
6. GIL EXTREMERA B. Coledocolitiasis. En Manual de Patología Médica, tomo 3, pag.596-600, Aparato Digestivo (J. Peláez Redondo, A. Peña Yañez). Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1982.
7. GIL EXTREMERA, B. AGUILAR MARTÍNEZ, JL., SOTO MAS JA, et al. Enfermedad benigna del coledoro (litiasis, odditis). Estudio de 109 casos. Rev. Soc. Andal. Pat. 7: 63-68; 1984.
8. GIL EXTREMERA B, CANTERO HINOJOSA J, GARCÍA ONTIVEROS A. Coledocolitiasis. En "Vías biliares y páncreas: Estado actual". (Ed. AM. Caballero Plasencia y M. Valenzuela Barranco). Copartgraf, s.c. Granada, 1989.
9. MOREIRA V, MEROÑO E, MARTÍN DE ARGILA C. et al. Coledocolitiasis postcolecistectomía. ¿Cual es la eficacia real de la esfinterotomía endoscópica. Rev. Esp. Enf. Dig. 83: 434-438; 1993.
10. PROSS I, TARGARONA EM, TRÍAS M. Tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar. Gastroenterol. Hepatol. 16: 671-682; 1993.
11. REVERTE CEJUDO, D. Tratamiento no quirúrgico de la litiasis biliar. Rev. clin. Esp. 187: 34-37; 1990.
12. TERÉS J. Litotricia extracorpórea. Gastroenterol Hepatol. 13: 470-471; 1990.
13. TERÉS J., FRÍAS M., Indicaciones y elegibilidad de los diversos procedimientos en el tratamiento de la litiasis biliar. Gastroenterol. Hepatol. 16: 703-706; 1993.
14. TRÍAS, M. TARGARONA E.M. et al. Colecistectomía por laparoscopia. Gastroenterol. Hepatol. 16: 683-693; 1993.

15. VILLACORTA PATIÑO J. et al. Litiasis primitiva del colédoco: Factores etiológicos y características estructurales. Rev. Esp. Enf. Dig. 84: 26-32; 1993.

16. VITALE, GC, COLLET, D. LARSON, GM. et al. Interruption cholecystectomy and home activity after laparoscopic cholecystectomy among french an american patients. Am. J. Surg. 161: 396-398; 1991.

17. VOS M., ELEWANT, A. The endoscopic treatment of choledocholhitiasis. Acta clin. Bélgica, 44: 1-3; 1989.

18. WILSON, T. Laparoscopic abdominal surgery. A rovolution in surgery. Med. J. Aust. 155: 272-274; 1991.

XIII. CIRROSIS HEPATICA

En la terminología médica existen numerosos vocablos que la tradición se ha encargado de mantener y perpetuar y que sin embargo, son difíciles de definir y delimitar, como ocurre con el término "cirrosis". Este concepto entendido como entidad morbosa se halla profundamente fijado en la mente de los médicos. Aunque no debe olvidarse, que la comunmente llamada cirrosis no es un proceso unitario, sino mas bien el estadio final de diferentes procesos hepáticos o extrahepáticos que difieren en su etiología, o patogenia pero que pueden conducir al mismo resultado final.

Desde hace siglos se reconoce que el "endurecimiento del hígado" es la fase final de la enfermedad hepática crónica. Ya VESALIO y MORGAGNI referían en sus escritos el aspecto reducido y nodular de la víscera hepática. En 1793 MATHEW BAILLIE diferenció, lo que mas tarde se conocería como cirrosis, de los tumores del hígado. También este autor estableció la relación entre la enfermedad hepática y el abuso del alcohol.

El término cirrosis fué establecido por LAENNEC en 1819. El nombre deriva del griego kirrhos, que significa "anaranjado", el cual fué sugerido por el color de los nódulos del parénquima hepático. La analogía de las palabras "escirro" y "cirrosis" ha dado lugar a confusiones respecto a su significado, de manera que el término cirrosis ha pasado gradualmente a ser sinónimo de "endurecimiento del hígado", alterando de esta manera su significado original alusivo solamente al cambio de color.

Etiológicamente son numerosas las posibles causas responsables (tóxicas, infecciosas, nutricionales, metabólicas, etc.) pero nó de forma inequívocamente contrastadas, lo que puede explicar que los resultados terapéuticos no sean del todo favorables.

La ascitis es una complicación que acompaña con frecuencia a la evolución tórpida de la cirrosis hepática, y que en muchos pacientes es la causa de la muerte. Unas veces por las graves alteraciones del metabolismo hidrosalino, otras el deterioro hematológico, o también por las infecciones sobreañadidas eslabón final de una cascada "letal" de fenómenos irreversibles.

Para intentar mejorar la situación subjetiva y clínica de estos pacientes el médico desde hace mucho tiempo ha tratado de frenar este acúmulación patológica de "líquido en el vientre". En nuestro período de formación la punción abdominal y drenaje paliativo del líquido ascítico era una maniobra frecuente, fácil y de resultados tangibles inmediatos. Este proceder terapéutico con los años fué

Table 1. Aetiological types in 231 patients with liver cirrhosis according to the Child–Turcotte classification. Percent values given in parentheses.

Aetiological type	Group A (n = 42)	Group B (n = 103)	Group C (n = 86)	Total (n = 231)
Alcoholic	28 (67)	74 (72)	51 (59)	153 (66)
Criptogenetic	14 (33)	20 (19)	19 (22)	53 (23)
Viral	0	7 (7)	13 (15)*	20(8)
Autoimmune	0	2 (2)	3 (3)	5 (2)

n, Number of patients. *$P < 0.02$ versus group A.

Tabla 1

perdiendo predicamento; por un lado, por la evidencia clínica de resultados efímeros, y, por otro, por las profundas alteraciones hidroelectrolíticas, hematológicas y hemodinámicas, que el laboratorio pudo demostrar con reiteración.

Prácticamente, en la última década se ha resucitado la actuación terapéutica sobre la ascitis, pero tratando de eliminar aquellas graves complicaciones del pasado —infección del líquido ascítico, hipoalbuminemia, trastornos hidroelectrolíticos— inherentes a las ya "históricas" paracentesis evacuadoras.

En la actualidad las parecentesis terapéuticas -repetidas o totales se consideran por muchos clínicos como el tratamiento de elección de la ascitis a tensión de numerosos pacientes con cirrosis hepática. Este proceder terapéutico es más rápido y eficaz para eliminar o disminuir el líquido ascítico que la terapia convencional con diuréticos; y al mismo tiempo, con menor incidencia de hiponatremia, encefalopatía hepática e insuficiencia renal. Es fundamental conseguir la expansión del volumen plasmático con albúmina para evitar de esta manera graves trastornos hidroelectrolíticos y deterioro de la función renal. Sin embargo, el elevado coste de la albúmina ha planteado el uso de expansores del plasma más económicos como el dextrano. Particularmente, estudios recientes realizados en España han demostrado que el dextrano-70 es tan eficaz como la albúmina en la prevención de complicaciones renales y electrolíticas inducidas por la paracentesis. En cambio, la utilización del dextrano-40 ha sido ineficaz para evitar las complicaciones renales e hidroelectrolíticas en los pacientes cirróticos tratados con paracentesis total.

Respecto al pronóstico, la esperanza de vida de la cirrosis es similar a la de numerosos cánceres. A los tres años la tasa de supervivencia es del 16% y del 8% a los cinco años. Estos porcentajes se incrementan en aquellos pacientes que dejan de beber respecto a los que continúan haciéndolo. El pronóstico total es mejor para los pacientes con cirrosis criptogenética respecto a los portadores de cirrosis alcohólica.

Alteraciones inmunitarias en pacientes portadores de distintas patologías circunscritas o sistémicas es un fenómeno frecuente. La

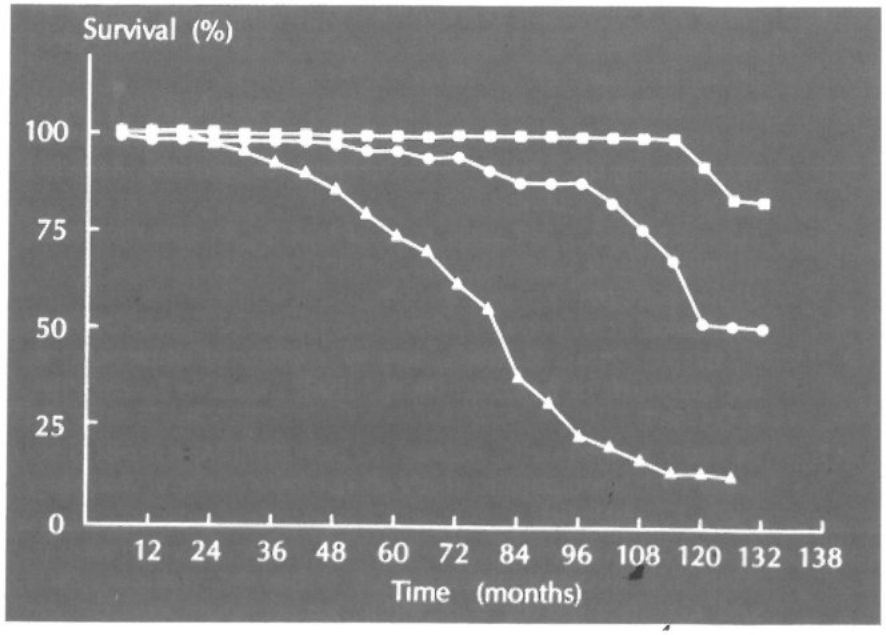


Fig. 11 Kaplan Meier survival-curvs in 231 patients with liver cirrhosis

cirrosis hepática alcohólica es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en España.

La mayoría de los pacientes presentan alteraciones de la inmunidad celular y de la humoral. La investigación de estos parámetros se ha realizado habitualmente con técnicas convencionales, como aplicación de antígenos cutáneos y valoración de la respuesta inmunitaria previa lectura y valoración del infiltrado dérmico —invasión antigénica linfocitaria— a las 24 y 48 horas; test de transformación linfoblástica —TTL— a distintos mitógenos, o determinación de las inmunoglobulinas séricas.

La cirrosis hepática se acompaña de hipergammaglobulinemia policlonal, inmunocomplejos circulantes y descenso de fracciones del complemento, de linfocitos T y CD8 y de la actividad supresora de las células K y NK. Los interferones e interleukinas tienen una importante función reguladora y son indicadores del status del sistema inmune. El interferon alfa, producido principalmente por los

TNF IN ALCOHOLIC CIRRHOSIS

Table 2. Mean serum levels of TNFα, IL-1β and IL-6 in 33 patients with alcoholic cirrhosis and in 43 healthy controls

Monokine (pg/ml)	Controls	Cirrhotics	Significance
IL-1β	20.7 ± 17.5	41.4 ± 16.0	$P < 0.001$
IL-6	17.9 ± 11.00	32.3 ± 13.9	$P < 0.001$
TNFα	4.64 ± 6.99	18.9 ± 15.1	$P < 0.001$

Mean ± SE.

Tabla 2

Table 3. Mean serum levels of IL-β, IL-6 and TNFα in 33 patients with alcoholic cirrhosis, grouped according to Child–Pugh's classification of severity of liver disease

Monokine (pg/ml)	Grade A	Grade B	Grade C*
IL-1β	42.4 ± 17.0	43.1 ± 17.7	38.1 ± 15.8
IL-6	30.2 ± 13.3	37.4 ± 12.8	35.3 ± 16.4
TNFα	14.3 ± 5.7	24.7 ± 16.8	26.2 ± 23.9

*None of the differences between the groups was significant. Mean ± SE.

Tabla 3

leucocitos, tiene una potencial acción antiviral aumentando la resistencia de las células nó infectadas.

En nuestra experiencia existe un significativo descenso de las concentraciones de interferon alfa, interferon gamma e interleukina-2. Estos hallazgos junto con la disminución orgánica de ciertos micronutrientes tisulares y plasmáticos sugieren una profunda alteración del sistema inmunitario en el paciente con cirrosis hepática; circunstancias que pueden facilitar el desarrollo de la enfermedad y de las complicaciones infecciosas tan frecuentes en estos enfermos.

El estado inmunológico y clínico, así como el grado de alteración de las pruebas del funcionalismo hepático expresadas en la clasificación de Child-Turcotte expresan el grado de lesión hepática y el deterioro clínico de los pacientes, como hemos podido comprobar recientemente en un estudio retrospectivo sobre 231 pacientes atendidos en nuestro Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de Granada.

El diagnóstico inmunológico de las enfermedades hepáticas ha supuesto un importante avance en el conocimiento de esta interesante y frecuente patología. No obstante los medios nó invasivos y de imagen vienen a completar y mejorar la evaluación morfológica de la lesión hepática. Actualmente la resonancia magnética nuclear (RMN) es un método diagnóstico alternativo a otras técnicas ya consolidadas en la práctica diaria como la tomografía axial computerizada (TAC) y la ecografía. La RMN ha adquirido en los últimos años un gran predicamento en el diagnostico de la patología humana. Su aparición en 1979 ha representado disponer de una técnica de gran sensibilidad y fiabilidad en diversos campos como el SNC y el aparato locomotor. Posteriormente, ha ido aumentando su espectro de aplicación a la patología digestiva, endocrina o respiratoria. La obtención de imágenes por RMN se basa en la liberación de energía de los núcleos de hidrógeno al someterlos a un campo magnético, y sobre los que se proyectan ondas de radiofrecuencia con una determinada secuencia.

En la patología hepática y focal se dispone de mayor experiencia, por ahora, pero en los próximos años se extenderá su aplicación de

forma progresiva a otros campos de la esfera digestiva, así como de otros órganos y sistemas. Así mismo, la espectrometría por resonancia magnética, hasta ahora utilizada en la exploración cerebral y muscular, abre un amplio abanico de posibilidades diagnósticas, como detectar metabolitos intracelulares o cuantificar el pH intracelular y la concentración de ATP.

Patología hepática y RMN	
Vasculopatías - trombosis *Neoplasias* - Hepatocarcinoma - linfoma *Procesos metabólicos y degenerativos* - enfermedad de Wilson - hemocromatosis - enfermedad de Gaucher - cirrosis, esteatosis	*Infecciones* - abcesos, hidatidosis - hepatitis, aspergilosis - síndrome Budd-Chiari *Bazo* - hemangiomas - hiperesplenismo *Páncreas y vías biliares* - colangiocarcinoma - hepatoblastoma - hemangiosarcoma - adenomas

La aplicación de la informática y los ordenadores a las técnicas microscópicas de imagen vislumbran, an algunos casos ya auténtica realidad, unas posibilidades diagnósticas apasionantes para los próximos años. La gran expansión de la bioquímica en los últimos treinta años ha producido un enorme caudal de conocimientos en todos los campos de la medicina interna, incluyendo naturalmente la gastroenterología. El clínico se enfrenta con la tarea cotidiana del diagnóstico y del tratamiento del paciente. Todo ello nos obliga a estar permanentemente informados de todos los avances recientes, a recordarlos y aplicarlos en cada caso según corresponda. Para venir a paliar o solucionar este ingente problema ha surgido el fascinente campo de la informática y los ordenadores, que están prestando al médico una ayuda inimaginable hasta hace no muchos años. Esta colaboración rápida y eficaz es muy útil y aplicable para la solución de determinados problemas puntuales. Dado que la memoria huma-

na es falible y finita, el médico puede recibir la información que le brindan las máquinas; empleando de esta manera más su tiempo en hacer lo que aquellas no pueden: ¡cuidar al enfermo!

Los grandes avances de la medicina actual permiten demostrar que la realidad del diagnóstico pueda ser cada vez más tangible a nivel celular, e incluso, hasta molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARROYO V. Tratamiento de la ascitis ¿paracentesis o diuréticos?. En J. Rodés, V. Arroyo, M. Piqué "Controversias en Gastroenterología". Doyma S.A. Barcelona, 1993.

2. BARNET GO. Computers in patients care. N. Engl. J. Med. 279: 1323-1327; 1968.

3. BRESCI G, PARISI G, BANTI S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation. A long-term treatment. Eur. J. Med. 2: 414- 416; 1993.

4. CIONI G, TINCANI E, D'ALIMONTE P. et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelets count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. Eur. J. Med. 2: 408-410; 1993.

5. DIEZ A, SANTOS JL, LÓPEZ G, GONZÁLEZ J, GIL EXTREMERA B, GUTIERREZ F. Tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 in alcoholic cirrhosis. Alcohol and Alcoholism 28: 319-324; 1993.

6. FERRUCCI J. et al. Iron-oxide enhanced MR imaging of the liver and spleen. Review of the first 5 years. Am. J. Radiol. 155: 943-950; 1990.

7. GALAMBOS JT. Cirrosis hepática. Ed. Doyma, S.A. Barcelona, 1982.

8. GARCÍA MORILLAS, M., GIL EXTREMERA, B., CARACUEL RUIZ, MD. Differential effects of hepatic-cirrhosis on the plasma protein binding of drugs. Int. J. Clin. Pharm. Res. 4: 327-333; 1984.

9. MALDONADO A, GUERRERO R, DÍEZ A, GIL EXTREMERA B. Clinical and prognostic aspects of liver cirrhosis. A study of 231 cases. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 5: 555-559; 1993.

10. PEÑA YAÑEZ, A., SALMERÓN ESCOBAR, J., GIL EXTREMERA, B. et al. El test de secretina-pancreozimina en la cirrosis hepática alcohólica. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 53: 655-670; 1978.

11. PINEDO S, SOLANO D, DE LA VILLA FM, BILBAO GOITIA P. Malnutrición calórico-proteica y grado de insuficiencia hepática en hepatopatías crónicas. Rev. Esp. Enf. Dig. 84: 381-385; 1993.

12. PRIJATMOKO E, STRAUSS BJG, LAMBERT JR et al. Early Detection of Protein Depletion in Alcoholic Cirrhosis: Role of Body Composition Analysis. Gastroenterology 105: 1839-1845; 1993.

13. VICENTE MM, DÍEZ A, GIL EXTREMERA B. et al. Low serum levels of alpha- interferon, gamma-interferon and interleukin-2 in alcoholic cirrhosis. Dig. Dis. Sci. 36: 1029-1212; 1990.

14. SCHAFER DF. Hepatic coma: Studies on the target organ. Gastroenterology 93: 1131-1134; 1987.

15. SOLÁ R. et al. Paracentesis evacuadora total asociada a la administración de dextrano-40 en el tratamiento de la ascitis tensa del enfermo cirrótico. Gastroenterol. Hepatol. 16: 575-580; 1993.

16. Spanish Group for the Study of the ascites, Spanish association for the Study of the liver. Multicenter randomized comparative study at therapeutic paracentesis (TP). plus intravenous albumin and peritoneovenous shunt (PY-S) in cirrhotics with refractory ascites. J. Hepatol, 9 (supp. 1) 586 abstr. 1989.

XIV. DIABETES E HIPERTENSION: PATOLOGIAS ASOCIADAS

1. HISTORIA Y CONCEPTO

La diabetes es una enfermedad conocida desde la antigüedad. Sus síntomas se recogen ya en documentos médicos egipcios e hindúes, remontándose la primera descripción histórica al papiro de Ebers. Fué ARETAEUS, médico turco de Capadocia, quien en el siglo I introdujo el término de diabetes, que en griego significa "correr a través de" aludiendo a la poliuria característica de la enfermedad.

Distintas interpretaciones, más o menos pintorescas, acerca del sabor dulce de la orina se suceden a partir de aquellas fechas, y que obviamente, solo podían demostrarse mediante la comprobación gustativa. Nombres como AVICENA en el siglo XI, PARACELSO en el XVI, THOMAS WILLIS y DOBSON en el XVII marcan hitos históricos en el conocimiento de la enfermedad, que alcanzaría un gran impulso con la aportación de CLAUDE BERNARD en 1859 al determinar la glucosa en sangre y señalar que la hiperglucemia era el signo fundamental de la enfermedad.

El carácter hereditario fué demostrado por MORTON (1686). BOUCHARAT en 1979 reconoce clínicamente dos formas de diabetes; una, la más clásica, presente en jóvenes y personas delgadas; y otra, de aparición en obesos. LANGHERHANS describe los islotes pancreáticos -que desde entonces llevan su nombre-; y en 1889 tras las pancreatectomías realizadas por MINKOWSKY en perros se pone de manifiesto que el páncreas era capaz de producir una sustancia

cuya carencia era responsable de la diabetes. Dicha sustancia, que inicialmente se denomina isletina, no pudo ser objetivada hasta 1921 por BANTING y BEST y utilizada por primera vez en clínica un año despues. Nos referimos a la "insulina".

El empleo terapéutico de esta hormona revolucionó absolutamente la diabetología mejorando de forma espectacular el pronóstico de los pacientes. A lo largo del presente siglo el avance médico ha modificado sustancialmente el concepto de diabetes mellitus, a la luz de los conocimientos genéticos, moleculares y metabólicos de este complejo trastorno. Está ya fuera de toda duda que la diabetes es un síndrome, del cual se van extrayendo entidades nosológicas bien delimitadas, cuyo nexo común es la hiperglucemia que caracteriza a la alteración metabólica; aunque sin olvidar que la alteración del metabolismo de los principios inmediatos y del equilibrio hidromineral es global. Por todo ello, la diabetes podría definirse como un trastorno crónico, de base genética, caracterizado por dos tipos de manifestaciones:

A) Un síndrome metabólico consistente en hiperglucemia y glucosuria, que se manifiesta por polifagia o anorexia, polidipsia y poliuria y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas; y todo ello como consecuencia de un déficit en la secreción de insulina, de la reducción de su eficacia o de ambas;

B) un síndrome vascular macro y microangiopático de afectación multiorgánica con especial incidencia en órganos diana, riñón, retina, corazón y encéfalo.

Actualmente se considera a la diabetes, nó como una enfermedad específica, en el sentido clásico del término, sino como un síndrome en el que coexisten procesos de distinto origen con un signo común: la hiperglucemia crónica que responde a mecanismos etiopatogénicos distintos, pero que favorece ulteriormente las mismas complicaciones.

2. EPIDEMIOLOGIA E INTERÉS MÉDICO-SOCIAL

La diabetes mellitus constituye un serio problema sanitario que afecta a toda la población mundial, y que ocupa el primer lugar en

cuanto a frecuencia entre las enfermedades metabólicas graves. Varios son los problemas que dificultan conocer el alcance epidemiológico global de la enfermedad: a) la ausencia de suficientes estudios; b) la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos, nó aceptados universalmente hasta hace pocos años; c) el elevado número de casos nó detectados sobre todo en las edades más avanzadas (se afirma que por cada diabético conocido hay otro sin diagnosticar); d) el escaso conocimiento sobre el lugar que ocupa la enfermedad como causa de muerte, por omisión o infravaloración en el certificado médico de cuatro a cinco veces inferior al real. La prevalencia estimada es del 2 al 4% de la población general. La incidencia anual oscila del 7.7 al 19.5 por 100.000 habitantes.

La distribución es universal aunque con notables diferencias étnicas. El 45% de los indios Pima de Norteamérica padecen la enfermedad; y solo el 0.25/1000 de la población esquimal.

En España se estima una prevalencia del 5% y la mitad de estos casos permanecen desconocidos. La gran mayoría de los diabéticos (75-90%) son no dependientes de insulina. Es sabido que la enfermedad aumenta con la edad, a los 15 años la frecuencia está en el 0.25%, pero a partir de los 65 se eleva al 15%. Si en España el 12.5% de la población pertenece a este grupo de edad, puede estimarse en más de un millón el número de diabéticos en edad senil o presenil. La diabetes tipo I o insulin dependiente presenta un ligero predominio en el varón, a diferencia de la tipo II que es más propia del sexo femenino.

En estas últimas décadas se asiste a un incremento de la enfermedad diabética, fenómeno motivado, por un lado, por la mayor longevidad de la población, mayor fecundidad de las mujeres diabéticas, un mayor consumo de azúcares refinados, la obesidad, y mejores métodos diagnósticos.

La diabetes es una enfermedad de gran importancia. Su carácter crónico y progresivo, las frecuentes complicaciones agudas, la elevada morbimortalidad de las complicaciones vasculares (25% de todos los casos de insuficiencia renal terminal, 50% de amputaciones de extremidades inferiores, principal causa de ceguera con 5.000 nue-

vos casos cada año) y el gran coste económico y social son algunos de los lados de este complejo mosaico patogenético.

3. ETIOPATOGENIA

No existe una etiología única. El trastorno diabético no es una enfermedad en el sentido clásico del término, sino más bien un síndrome en el que coexisten enfermedades de distinto origen, con mecanismos etiopatogénicos diferentes, pero en el estadio final conducen a las mismas complicaciones. Dentro de la heterogeneidad, se puede distinguir la DM secundaria (1% del total) de origen conocido y potencialmente curable. Entre sus causas merecen destacarse: a) enfermedades pancreáticas (congénitas, neoplásicas, inflamatorias, o de depósito); b) endocrinopatías con hipoinsulinemia (feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario, somatostinoma) o con exceso de insulina (síndrome de Cushing, glucagonoma, gigantismo y acromegalia) y resistencia insulínica que supera la capacidad secretora del páncreas; c) fármacos capaces de aumentar las concentraciones séricas de glucosa (corticosteroides, anovulatorios, tiazidas, analgésicos, betabloqueantes, estreptozotocina, etc.); d) acántosis nigricans en sus dos modalidades: tipo A que cursa con resistencia insulínica por disminución del número de receptores celulares y se presenta en mujeres jóvenes con hirsutismo y poliquistosis ovárica; y, tipo B, con insulinrresistencia por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor, y que caracteriza a un proceso autoinmune generalizado con proteinuria, leucopenia y autoanticuerpos antinucleares.

Dilucidar la etiología en la DM espontánea es harto difícil a pesar de representar el 99% de la totalidad de los casos. De la constelación de factores implicados solo son conocidos parcialmente.

La enfermedad muestra una marcada agregación **familiar**, sin olvidar los factores ambientales y dietéticos. Se han propuesto diferentes modelos de transmisión genética, aunque ninguno explica de forma satisfactoria la frecuencia y el modo de aparición. Los estudios en homocigotos avalan la heterogeneidad de la diabetes con una concordancia del 50% para la DM tipo I y del 92% para el tipo II. En familiares de diabéticos tipo II es más frecuente el anteceden-

te de la enfermedad respecto a la forma insulindependiente. Se sabe que la susceptibilidad genética en la diabetes tipo I se asocia con uno o varios genes del sistema HLA del sexto cromosoma; así ciertos antígenos HLA: B8, B15, DR3 y DR se asocian con frecuencia al tipo I de diabetes. No se ha encontrado relación entre el HLA y el tipo II de diabetes, a pesar de su indiscutible carácter hereditario. Recientemente se ha relacionado con alteraciones estructurales del gen de la insulina situado en el cromosoma II.

La transmisión de la diabetes a la descendencia, a partir de un solo progenitor es relativamente baja (2 al 5% para la DMID y del 10 al 15% para la DMNID). El conocimiento de estas tasas de transmisión es importante a la hora de establecer el consejo genético en una pareja. Esta consideración no es extensiva a la DM del adulto en el joven ó MODY ("maturity onset diabetes in the young") ó síndrome de Mason; que se hereda con carácter autosómico dominante. Estos casos presentan progenitores diabéticos en el 80% de los casos, y la mitad de la descendencia presenta la enfermedad. En suma, se consideran varias hipótesis acerca de la transmisión genética de la DM: a) En la DMID, la forma autosómica recesiva; y el modelo intermediario, en el cual al menos dos genes diferentes confieren susceptibilidad a la enfermedad; b) en la DMNID, una forma autosómica recesiva y otra multifactorial, más aceptada, o de expresión variable.

La consideración de **factores inmunológicos** implicados en la patogenia de la DM se apopya en varios hechos evidenciados en el tipo I de la enfermedad: presencia de infiltrados linfocitarios en los islotes pancreáticos de diabéticos juveniles, elevados títulos séricos de anticuerpos antiislotes que tienden a decrecer con el tiempo, alteraciones de la inmunidad celular -TTL, test de migración linfocitaria-, la asociación de la diabetes con otras enfermedades autoinmunes con más frecuencia de la debida al azar, incremento de anticuerpos organo-específicos en la DM tipo I respecto a la población nó diabética.

Los anticuerpos antiislotes pancreáticos, ICA, se aislaron en 1974, y en algunos casos es posible detectarlos varios años antes del comienzo de la enfermedad. Este hallazgo suele ir acompañado ulteriormente de alteración del test de tolerancia a la glucosa, que finalmente desembocará en la diabetes clínica. Los ICA se encuentran en sangre periférica en aproximadamente el 90% de pacientes tipo I de diagnóstico reciente, título que vá descendiendo según transcurre el tiempo, de tal manera que a los cinco años sólo el 10% de los pacientes presentan títulos significativamente elevados.

La hipótesis de que la diabetes estuviese relacionada con **infecciones víricas** se remonta al siglo pasado. Esta vinculación se apoya en varios hechos:

- variabilidad estacional de la enfermedad
- aparición de diabetes con episodios víricos (parotiditis, hepatitis, mononucleosis infecciosa, rubéola, coxsackie)
- aislamiento del virus coxackie B4 del páncreas
- aumento de anticuerpos séricos anticoxsackie en diabéticos juveniles
- reproducción experimental de la diabetes tras la inoculación vírica.

Parece existir una relación causal diabetes-virus aunque esta puede ser menos importante de lo que se creía hace una década. Los hechos contrastados muestran como la diabetes tipo I tiene un origen multifactorial; generalmente se hereda una predisposición que permitiría la lesión de la célula beta pancreática por una causa exógena -viral, química o medioambiental- conocida o nó en cada individuo. La lesión del islote de Langherhans favorece la liberación de antígenos celulares a la sangre que inducirían la formación de anticuerpos antiislotes que completarían el proceso lesivo.

En algunos casos la enfermedad puede ser completamente autoinmune con anticuerpos citotóxicos espontáneos nó inducidos como en el caso anterior. No puede eludirse el papel que los factores ambientales desempeñan en el desarrollo de la diabetes, circunstancia que es particularmente significativa en la diabetes tipo II. En individuos de una misma raza, la enfermedad es más frecuente en los que viven en el medio urbano respecto al rural, estribando la diferencia en el mayor consumo de azúcares refinados, sedentarismo y estrés en aquellos.

La prevención de la diabetes tipo I es en la actualidad un objetivo realista. En un programa de detección en el Joslin Diabetes Center de Boston, se controlaron los familiares de primer grado de los pacientes diabéticos tipo I mediante la determinación de anticuerpos frente a las células de los islotes (ACI) y a la insulina (AAI), incluyendo la liberación de insulina en la primera fase de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. Existen diversas hipótesis para la posible eficacia del tratamiento insulínico. La insulina podría provocar una alteración del estado metabólico de las células beta, con mejoría de la secreción insulínica; o bien, inducir un "reposo" de estas células y protegerlas de la destrucción inmune. Experimentos in vitro muestran que las células beta que son más activas y producen más insulina son mas vulnerables a la acción destructora de las linfocinas, que aquellas células con menos capacidad secretora de insulina. Además, si la insulina es un autoantígeno importante en el desarrollo de la diabetes, el tratamiento insulínico puede inducir tolerancia específica.

El reciente estudio colaborativo europeo (Eurodiab Ace Study) aporta nuevos datos a un mejor conocimiento de la enfermedad diabética; si bien pone de manifiesto la necesidad de realizar nuevas investigaciones, que permitan esclarecer la compleja interacción entre factores genéticos y causas ambientales que intervienen en la patogénesis de la diabetes mellitus dependiente de insulina.

4. RESISTENCIA A LA INSULINA. HIPERINSULINISMO

La glucosa, proveniente de la hidrólisis del almidón y del glucógeno, es la principal fuente de energía del metabolismo celular. Esta hidrólisis ocurre en el tubo digestivo por la acción de varias amilasas que dan lugar al disacárido maltosa, sobre el que actuaría una disacaridasa para originar glucosa. También la glucosa puede provenir de la lactosa y de la sacarosa que en la membrana de las células intestinales se convierte en glucosa.

La insulina interviene en el almacenamiento y metabolismo de los sustratos energéticos (carbohidratos, proteínas y lípidos) en los tres principales tejidos orgánicos: hígado, músculo y tejido adiposo.

La insulina con 51 aminoácidos es una hormona formada por dos cadenas polipeptídicas (A de 21 aminoácidos y B de 30) unidas entre sí por dos enlaces disulfuro. La insulina se sintetiza en el retículo endoplasmático de las células beta pancreáticas en forma de un precursor —proinsulina— formado por insulina y un péptido de conexión o péptido C. La proinsulina proviene a su vez de la preproinsulina, que por acción de una proteasa da lugar a la proinsulina. Esta es transferida del retículo endosplasmático al aparato de Golgi donde se concentra para formar los gránulos de secreción; finalmente, estos alcanzan la superficie celular y liberan —por emiocitosis— la insulina a la circulación general en cantidades equimoleculares con el péptido C; el radioinmunoanálisis, RAI, ha permitido determinar las concentraciones plasmáticas de ambos componentes (valores basales: 10 a 20 mU/ml y 0.9 a 3.5 mg/ml para insulina y péptido C respectivamente).

La insulina es, por tanto, la principal hormona anticatabólica y anabólica, de forma que una pequeña deficiencia de la misma origina una disminución para almacenar adecuadamente los sustratos ingeridos en la dieta -intolerancia hidrocarbonada-. Si la deficiencia es mayor -diabetes tipo I- aparece hiperglucemia en ayunas, hiperaminoaciduria y aumento en las concentraciones de ácidos grasos circulantes. En la sobrecarga oral de glucosa no se produce secreción precoz de insulina —intolerancia hidrocarbonada— originándose hipocaptación celular y una más lenta metabolización del azúcar en los tejidos periféricos. También la insulina tiene gran importancia en la regulación del metabolismo protéico y de los lípidos.

Un fenómeno que cada vez se observa con mayor frecuencia en la clínica es el de la **resistencia a la insulina**. Con este término se conoce a la menor sensibilidad de las principales células diana (hígado, músculo y adipocitos) a la acción de la insulina. Hace más de 50 años se pensaba que muchos diabéticos eran per se insulinrresistentes; sin embargo, esta situación se encuentra también en otras enfermedades (lupus sistémico, obesidad, poliquistosis ovárica, hipertensión) y es susceptible de mejorar con la normalización o mejor control terapéutico de estos procesos. La resistencia insulínica, que nó es un fenómeno de novo, puede valorarse según las concentraciones plasmáticas de insulina y de glucosa alcanzados tras la sobre-

carga oral de este azúcar; niveles de hiperglucemia y de hiperinsulinemia indican un estado de resistencia a la insulina, de manera que la respuesta pancreática aumenta para mantener la homeostasis de los hidratos de carbono.

En estos últimos años, la sensibilidad a la insulina puede medirse de forma más precisa gracias al **clamp euglucémico**; del que existen dos variantes, con o sin inhibición de la secreción de insulina endógena con somatostatina. La técnica de REAVEN consiste en la administración simultánea de somatostatina (250 u/h en una solución de seroalbúmina humana 2.5%); y de glucosa e insulina, 320 mg/m2/min y 25 mU/m2/min respectivamente. Recogida de muestras sanguíneas cada 30' durante 150' y luego cada 10' hasta llegar a los 180'.

En el clamp euglucémico de DE FRONZO no se precisa inyectar somatostatina para inhibir la insulina endógena. Esta técnica consiste en infundir insulina actrapid (1 mU/min/Kg durante 2 horas) y mantener constante la concentración de glucosa plasmática mediante la infusión exógena de glucosa. Según este modelo, la cuantía de glucosa necesaria para preservar la euglucemia corresponde a la que es consumida por las células, puesto que la secreción endógena de glucosa está frenada por la administración contínua de insulina. A menor cuantía de glucosa necesaria para conservar constante la cifra de glucemia, menor utilización, por tanto, de insulina, y en consecuencia mayor resistencia a la misma.

La captación de glucosa inducida por la insulina es menor, con respecto a los normales, en los individuos con intolerancia hidrocarbonada, diabetes tipo II, obesos e hipertensos, entre otros. Obesidad, diabetes e hipertensión constituyen un trípode circunstancias patogenéticas a menudo asociadas en un mismo individuo. Tanto investigaciones recientes como la observación clínica cotidiana apoyan con vehemencia que la hiperinsulinemia sería el mecanismo patogénico común a estas tres situaciones clínicas.

La evidencia de que en la hipertensión arterial existe un estado de resistencia a la insulina la aportó FERRANNINI en 1987, al estudiar un grupo de pacientes hipertensos nó tratados, sin sobrepeso y

con una prueba de tolerancia a la glucosa normal. En todos ellos se evaluó la sensibilidad a la insulina con el clamp euglucémico de De FRONZO. Este grupo se comparó con un control de normotensos de características similares a los hipertensos. Los resultados revelaron que la resistencia insulínica de los hipertensos se produce en los tejidos periféricos y nó en el hígado. La mayor hiperinsulinemia de estos pacientes se explica por la resistencia insulínica, al igual que ocurre en los obesos. Resultados similares han sido confirmados ulteriormente por otros investigadores.

Parece evidente, por la fisiopatología y por la clínica, que el paciente hipertenso presente insulinrresistencia, hiperglucemia e hiperinsulinemia.

Nuetras investigaciones también han corroborado la correlación existente de presión arterial, insulina plasmática y sobrepeso; así como la mejoría de estos parámetros cuando los pacientes disminuyen la masa ponderal. Estos hechos revelan que la asociación de resistencia a la insulina e hipertensión no es fortuita. La asociación de obesidad e hipertensión es un fenómeno muy frecuente, bien por tratarse de dos patologías de gran morbilidad que coexisten independientemente en un mismo individuo, o lo que es más habitual, que un proceso favorece o perpetúa el otro. En el sujeto obeso es frcuente detectar una situación de hiperinsulinemia en ayuno y tras la toma de alimentos, sobre todo hidratos de carbono. Esta hiperinsulinemia se acompaña en un plazo de tiempo más o menos largo de resistencia a la insulina tanto endógena como exógena. La hiperinsulinemia es debida, según unos autores, a un incremento en la secreción de insulina; y según otros, a una disminución del aclaramiento metabólico tanto hepático como periférico.

La insulina secretada por las células beta pancreáticas pasa por el hígado antes de llegar a la circulación periférica; y una parte de ésta (14%) se metaboliza en este lugar. Por otro lado, los niveles plasmáticos de insulina son muy fluctuantes, debido tal vez a diferencias individuales respecto a su aclaramiento metabólico. Tal vez por ello, los valores de insulina plasmática, en obesos y nó obesos, pueda no ser un buen indicador del grado de secreción endógena. Sin embargo, los niveles plasmáticos de péptido C (cuya metaboli-

zación es sobre todo renal) no se modifican a su paso por el hígado, por lo que las concentraciones en sangre reflejan de forma más apropiada el grado de producción endógena de insulina, la cual es secretada de forma equimolar al péptido C.

En 1988 REAVEN describió el síndrome X para definir la asociación de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, descenso de la fracción HDL-colesterol e hipertensión arterial. Este conjunto de factores metabólicos están presentes en muchos individuos que desarrollan cardiopatía isquémica, siendo la hipertensión uno de los principales factores de riesgo; sin embargo, en los estudios realizados con un elevado número de pacientes el tratamiento antihipertensivo no produce una significativa reducción de la mortalidad coronaria. Una de las razones sería el habitual empleo de diuréticos y betabloqueantes, que si bien reducen las cifras tensionales tienen efectos indeseables sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

La evaluación de la resistencia insulínica con métodos más precisos sugiere que ésta representa un factor común en este tipo de alteraciones y que la hiperinsulinemia, consecuencia de la resistencia a la insulina podría ser la causa de la hipertensión, dislipemia y arteriosclerosis.

La hiperinsulinemia es, por tanto, un significativo factor de riesgo cardiovascular como ha puesto de manifiesto el estudio de PYORALA en Finlandia; la insulina posee un efecto predictor muy superior al de la glucemia; circunstancia que venimos comprobando de forma reiterada en la clínica. Dado que los estudios realizados en los últimos años demuestran que los diuréticos y betabloqueantes aumentan la resistencia insulínica, los triglicéridos y reducen la fracción HDL —colesterol, nuevos fármacos—inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, prazosín han mostrado en su empleo que reducen la resistencia insulínica sin modificar de forma adversa los lípidos plasmáticos.

La estrategia terapéutica para combatir el síndrome X, plurimetabólico, se orienta a corregir las características que predisponen a las complicaciones metabólicas y microvasculares de la diabetes.

Controlar la hiperglucemia representa un objetivo vital, pero sin olvidar el reducir la obesidad, la hipertensión y la dislipemia. En un número importante de pacientes solo con las medidas nó farmacológicas -dieta, reducción en la ingesta de sal y ejercicio es suficiente para controlar clínica y biológicamente a estos pacientes. En este sentido, la experiencia del ayuno como terapia, tal como viene demostrando la escuela alemana desde hace unos cien años, pone de manifiesto que de forma fisiológica, segura y sencilla se obtienen resultados espectaculares sobre la tríada principal: obesidad, hipertensión, intolerancia hidrocarbonada/diabetes.

En los casos en los que no puede realizarse este tipo de tratamiento, por muy diversas circunstancias, se hace preciso el empleo de fármacos que actúen sobre el control de la hiperglucemia, la hipertensión y el trastorno lipídico.

Dadas las características peculiares del síndrome X, es de importancia capital actuar terapéuticamente sobre el mismo con un criterio multifactorial, "internístico", y no de manera fragmentada o por parcelas que quedarían en manos del especialista. De esta manera se evitaría la visión parcial del problema, en favor de un criterio global, sistémico u holístico.

Cuando se considera a la DMNID como una manifestación del síndrome X, el control del paciente debe ir dirigido a corregir los factores que predisponen a las complicaciones metabólicas y microvasculares de la diabetes. Si la hiperinsulinemia/resistencia insulínica es el factor desencadenante de la DMNID, hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad vascular aterosclerótica, los agentes farmacológicos hipoglicemiantes con acción extrapancreática, periférica tisular, desempeñarían un papel fundamental. Este es un camino muy atractivo para la investigación pues permitirá conocer mejor los puentes o nexos de unión entre dos enfermedades consideradas independientes: a) la hipertensión arterial, tradicionalmente considerada como trastorno hemodinámico y cardiocirculatorio; y, b) la diabetes mellitus, entendida bajo el prisma de un proceso fundamentalmente metabólico.

En el diagnóstico de la diabetes merecen resaltarse los estudios de HAGEDORN y JENSEN que en 1923 determinaron, por primera

vez, la glucosa en sangre, gracias al método no enzimático de la ferrocianida. En 1951, BERNSTEIN y LAWRENCE fueron los pioneros en medir la insulina en plasma por medio de bioensayo. En la misma década, seis años más tarde, HUGGET y NIXON realizan la primera medición enzimática de glucosa por la glucosa/oxidasa/peroxidasa. En 1960, YALOW y BERSON desarrollaron un radioinmunoensayo para la insulina. A mediados de la década de los setenta se consigue la medición de péptido C sérico; obteniendo así, de forma indirecta el grado de secreción de la insulina endógena. Al finalizar esta década se consigue medir, de forma rutinaria, la hemoglobina glicosilada verificándose de esta manera el control metabólico del paciente diabético a lo largo de varios meses.

Un nuevo avance surge a partir de 1978 con el desarrollo del auto-control de la glucemia, lo que ha permitido a los pacientes efectuar de manera inmediata, diaria, el control del metabolismo hidrocarbonado.

Desde el punto de vista del control del metabolismo hidrocarbonado, tanto del paciente diabético per se, como de aquel que tiene otra patología concomitante, el control estricto de la glucosa es vital. De esta manera, se reducen drásticamente las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de esta enfermedad. Según los datos aportados por el estudio "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) realizado en Estados Unidos durante los últimos diez años, las graves complicaciones de esta enfermedad —retinopatías y neuropatías— se reducen significativamente en valores que oscilan del 35 al 75% de los casos. Los resultados de este estudio pese a ser muy clarificadores, no han hecho sino demostrar lo que ya sabíamos, de forma empírica y clínica, desde hace mucho tiempo: Que el correcto control de la glucemia acercádola lo más posible a los valores fisiológicos, es la mejor manera de reducir, retrasar o evitar las graves lesiones que esta patología produce a un plazo más o menos dilatado de tiempo.

El año 1921, representa un hito en la terapéutica de la diabetes mellitusa insinodependiente (DMID) gracias al descubrimiento de la insulina por BANTING, BEST, CORLIP y MacLEOD. Este hallazgo marca una nueva era en el porvenir de los pacientes diabéticos. El

11 de Enero de 1922 se inyectaba insulina por primera vez en un paciente diabético. Las investigaciones de los años siguientes permitieron en 1936 la aplicación de insulinas modificadas. La purificación de esta hormona se consigue en 1960, lo que ayudó a disminuir significativamente la aparición de reacciones cutáneas y la formación de anticuerpos postinyección insulínica.

A partir de 1979 se consigue sintetizar insulina humana mediante tecnología del DNA recombinante. Además del descubrimiento de la insulina, la introducción del autocontrol de la glucemia ha representado posiblemente el desarrollo más importante en el control de la DMID.

Paralelamente al descubrimiento de la insulina se han realizado progresos en la terapéutica de la diabetes mellitus no insulin dependiente (DMNID). En 1926, se obtiene el primer fármaco antidiabético oral, una biguanida (sintalina A). SLOTTA y TSCHECHE, tres años más tarde refieren el efecto hipoglucemiante de las biguanidas. En 1942, se descubre la actividad antidiabética de la sulfamida IPDT. En 1955 se incorporan los derivados de las sulfonilureas al tratamiento de los pacientes diabéticos tipo II. Finalmente, los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosa) en la década de los ochenta han representado el inicio de una nueva era en la terapéutica oral de la diabetes.

El descubrimiento de un "análogo" de la insulina de acción rápida ha comenzado a dar respuesta a las necesidades puntuales de insulinización del diabético. Estas se concretan en disponer de una insulina de acción más rápida, con un comienzo de actuación más precoz y una duración biológica más reducida; evitándose así el riesgo de hipoglucemias postprandiales tardías.

Con relación a la secuencia natural de la insulina humana, el análogo de acción rápida presenta en su estructura polipeptídica una inversión de las posiciones 28 y 29 de la cadena beta. Con este sencillo cambio, se ha conseguido una molécula soluble, de potencia similar a la insulina y de acción mucho más rápida.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARORA GD., REEVES WC., MOVAHED A. Alteration of coronary perfussion reserve in hypertensive patients with diabetes. J. Hum. Hypert. 8: 51-58; 1994.

2. BERT, P. FORETTE, F. RIGAND AS et al. Traitment de l'hypertension artérielle du sujet âge. Presse Med. 23: 176-180; 1994.

3 BJÖRNTORP B. New Concepts in the Relationship Obesity-Non-insulindependent Diabetes. Eur. J. Med. 1: 37-42; 1992.

4. CALVILLÁN M, MARTINEZ MT, PÉREZ F et. al. Diabetes mellitus no-insulino-dependiente y síndrome X. Av. Diabetol. 6: 1-10; 1993.

5. CASTIGLIONI A, SAVAZZI GM. The prevention and treatment of diabetic nephropathy. State of art. Eur. J. Int. Med. 4:181-192; 1993.

6. DE FRONZO RA, et al. Glucose clamp technique a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol. 237: E214-E223; 1979.

7. DUPONT AG. Insulin Sensitivity and Hypertension. Eur. J. Int. Med. 2: 143-148; 1991.

8. Editorial. Insulin for prophylaxis of insulin-dependent diabetes. Lancet 339: 1512-1513; 1992.

9. ECKEL RH. Resistencia a la insulina: una adaptación para el mantenimiento del peso. Lancet (ed. esp.) 22: 294-295; 1993.

10. FERRANNINI F. et al. Insulin resistance and hypertension. N. Engl. J. Med. 317: 350-357; 1987.

11. FERRIS JB. Hypertension and diabetes. J. Hum. Hypert. 6: 343-348; 1992.

12. GARCÍA PASCUAL IJ, GONZÁLEZ RUIZ JM. Variaciones plasmáticas de insulina en la obesidad con y sin tolerancia anormal a la glucosa. An. Med. Intern (Mad) 10: 474-478; 1993.

13. GARCÍA PASCUAL IJ, GONZÁLEZ RUIZ JM. Relación de insulina y péptico C plasmáticos con obesidad moderada y severa. An. Med. Intern. (Mad) 10: 526-531; 1993.

14. GARÓFANO PLAZAS MP, MOYA MORALES M, GIL EXTREMERA B, SÁNCHEZ ALHAMA J. Quality of life in patients with end-stage renal disease. Study of 156 cases. Eur. J. Int. Med. 4: 301-310; 1993.

15. GIL EXTREMERA B, MIRALLES GARCÍA MC. et al. Hipertensión arterial y diabetes. Incidencia de macroangiopatía en 532 pacientes. An. Med. Intern (Mad) 7: 269-274; 1990.

16. GIL EXTREMERA B. Hipertensión Arterial. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada, 1992.

17. GREEN A. et al. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. Lancet 339: 905-090; 1992.

18. GUERCI R, ZIEGLER O, DROUIN P. Hyperlipidémie au cours du diabéte. Oress. Med. 23: 82-88; 1994.

19. GUTIERREZ FISAC JL, REGIDOR E, RODRIGUEZ E. Prevalencia de la obesidad en España. Med. Clin. (Barc) 102: 10-13; 1994.

20. MIRALLES GARCÍA MC, GIL EXTREMERA B. Diabetes mellitus: concepto, etiopatogenia, clínica y complicaciones. An. Med. Intern (Mad) 7: 269-274; 1990.

21. MODAN M. et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J. Clin. Invest. 75: 809-817; 1985.

22. PARRY TE. Folate responsive neuropathy. Presse Med. 23: 131-137; 1994.

23. REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595-1607; 1988.

24. RODRÍGUEZ MAÑAS, L. LÓPEZ DORIGA, P. El ludotelio vascular, ¿nuevo nexo de unión entre la hipertensión arterial y la diabetes mellitus? Hipertensión, 11: 17-29; 1994.

25. RUTHEFORD, PA., THOMAS, TH., TAYLOR, R., WILKINSON, R., Nephropathy and changes in sodium-lithium countertransport kinetics in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. J. Hum. Hypert. 8: 29-36; 1994.

26. SIPERSTEIN MD. Diabetes tipo II: problemas diagnósticos y terapéuticos. Hosp. Pract. (ed. esp.) 1: 41-54; 1986.

27. SQUILLACTE DC, BOLDBER RB. Neuropatía diabética: implicaciones clínicas prácticas. Hosp. Pract. (ed. esp.) 2: 53-62; 1987.

28. VARA E. et al. Estado actual acerca de la utilización de islotes humanos con fines de transplante. Av. Diabetol. 6: 75-93; 1993.

29. WOO J et al. Association between insulin and blood pressure in a community population with normal glucose tolerance. J. Hum. Hypert. 6: 343-348; 1992.

XV. HIPERTENSION ARTERIAL

Los recientes estudios realizados en España revelan una prevalencia de hipertensión arterial similar a la de los países de nuestro entorno geográfico. Esta circunstancia puede explicarse en gran medida por los hábitos de vida y alimentarios (obesidad, sal, carbohidratos) muy semejantes en las poblaciones del hemisferio occidental. El reciente estudio "Delphi Hipertensión control 2000", en el que hemos participado de forma activa, revela que para la proxima década el número de individuos hipertensos alcanzará en España la cifra de diez millones.

Esta investigación prospectiva, la primera de estas características que se realiza en España estima que cerca del 25% de la población mayor de dieciocho años será hipertensa en los albores de la próxima década. Este hallazgo representa un incremento del 13.4 por ciento con relación a las cifras actuales.

La situación en Andalucía aunque revela un descenso en el período de 1975 a 1986 de enfermedades cardiovasculares, ésta patología continúa siendo la primera causa de mortalidad proporcional en ambos sexos (51% para las mujeres y 38% varones). Las enfermedades cardiovasculares, además de la importancia sanitaria tienen también una gran trascendencia social (personal, familiar, laboral..) y económica (gastos sanitarios, invalideces, etc.). Esta situación ha planteado la necesidad de programar un Plan Andaluz de Prevención y Control de las Enfermedades Vasculares orientado a reducir la morbilidad y mortalidad de estas graves patologías. Con

el objetivo de conocer la situación "cardiovascular" de la población andaluza hemos colaborado en el "Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al-Andalus 90". Esta investigación, ya concluída, incluía los siguientes objetivos inmediatos:

1. Estudiar el índice de masa corporal (índice de Quetelet) de la población andaluza.
2. Investigar los valores de presión arterial, y valores sanguíneos de glucosa, colesterol, triglicéridos y ácido úrico.
3. Hábitos de vida, actividad física, tabaco, alcohol.
4. Prevalencia de los principales factores de riesgo modificables.

La población objeto del estudio correspondía a los individuos andaluces adultos de 18 o más años, varones y mujeres, y residentes en la Comunidad Autónoma Andaluza. Los datos de la distribución en zonas geográficas, grupos de edad y sexo del universo de la muestra fueron obtenidos del Padrón de Población Natural de 1988, el último publicado en el momento de realizarse el estudio.

Los resultados globales del estudio revelan, al igual que en otras áreas de la geografía nacional, una alta prevalencia de hipertensión arterial (29.26%), con valores más altos para las mujeres (30.77%) respecto a los varones (27.57%). La tasa de hipercolesterolemia es de 19.38% con valores significativamente más altos para los varones. La prevalencia de diabetes ha sido de 6.59% (varones 7.20% y mujeres 6.04% respectivamente). Cerca de la cuarta parte de la población andaluza es obesa (22.19%) (índice de Quetelet igual o mayor de 30) con especial incidencia en las mujeres (27.29%) respecto a los varones (16.46).

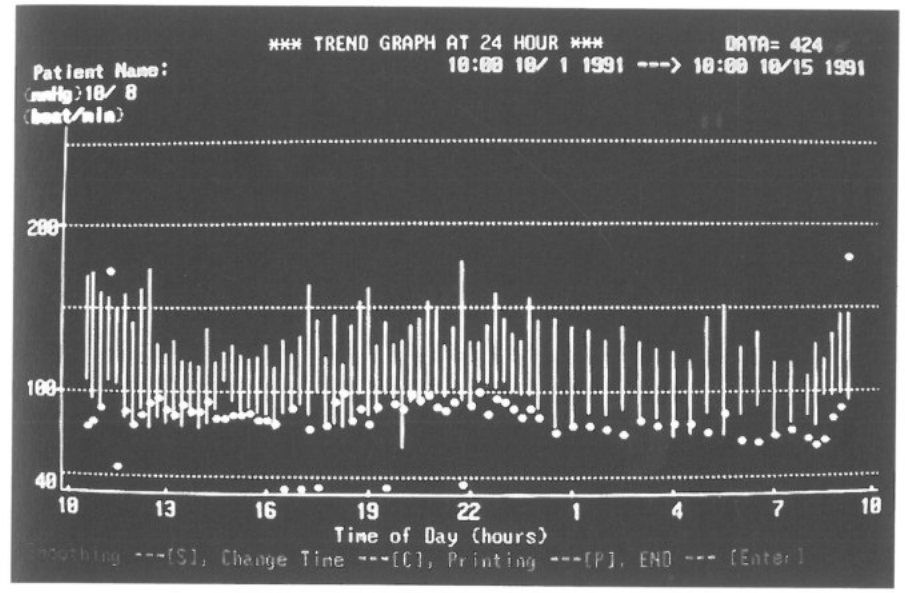
La más alta prevalencia de hipertensión y de otros factores de riesgo ya indicados puede explicarse fundamentalmente por la alta incidencia de determinados hábitos de vida muy comunes en la sociedad actual: el mayor consumo de calorías y sedentasrismo que favorecen el sobrepeso y la obesidad; y el abuso en el consumo de sal. Estos hábitos no parecen tener una tendencia a disminuir, sino todo lo contrario de lo que parece sucederá con el tabaquismo y la hipercolesterolemia.

A pesar de estos datos "negativos" hay otros aspectos en la investigación que son más alentadores. Por ejemplo, estamos mejorando en el diagnóstico de la hipertensión, y en la mejor protocolización diagnóstica y terapéutica de estos pacientes. Si la cifras actuales muestran que solo la mitad de los pacientes hipertensos son diagnosticados y a su vez, solo una parte de ellos reciben tratamiento antihipertensivo, el panorama será muy diferente en los próximos diez años, con un incremento de hasta el 70% de diagnósticos de novo, un 71% recibirán terapéutica, y de ellos un 58 % estarán controlados. Estas cifras son bastantes alentadoras para combatir un trastorno cardiocirculatorio, como la hipertensión, reponsable de la mayor causa de mortalidad y morbilidad en los paises desarrollados.

La hipertensión arterial aumenta con la edad, de tal forma que entre los 45 y los 54 años vá aumentando la prevalencia; sin embargo, es a partir de la quinta década cuando sufre una inflexión, pasando de ser más frecuente en el varón, hasta ese momento, a serlo en la mujer menopáusica. En este sentido, el climaterio que constituye una situación fisiológica de la mujer se acompaña de manera casi general de un aumento en la incidencia de hipertensión (20 a 25% de la población femenina).

Se piensa que los estrógenos, según distintos mecanismos de acción, protegen del riesgo de hipertensión. Por ello, la involución estrogénica de la menopausia parece ser la reesponsable de esta situación cardiovascular desfavorable de la mujer. También corrobora esta hipótesis la mayor incidencia de hipertensión en mujeres premenopáusicas, a las que se les sometió a una menopausia quirúrgica, por distintas patologías. Estos resultados corroboran que la desaparición estrogénica se relacionan de forma directa con el aumento de las cifras tensionales.

La incidencia de hipertensión arterial en individuos mayores de 65 años va creciendo de forma notable hasta llegar a cerca del 50% a partir de la séptima década de la vida. La posibilidad de desarrollar una grave complicación cardiovascular en este grupo poblacional es del 30%, mientras que en individuos jóvenes está alrededor del 1 al 3%. En el anciano se dá con mayor frecuencia la forma de



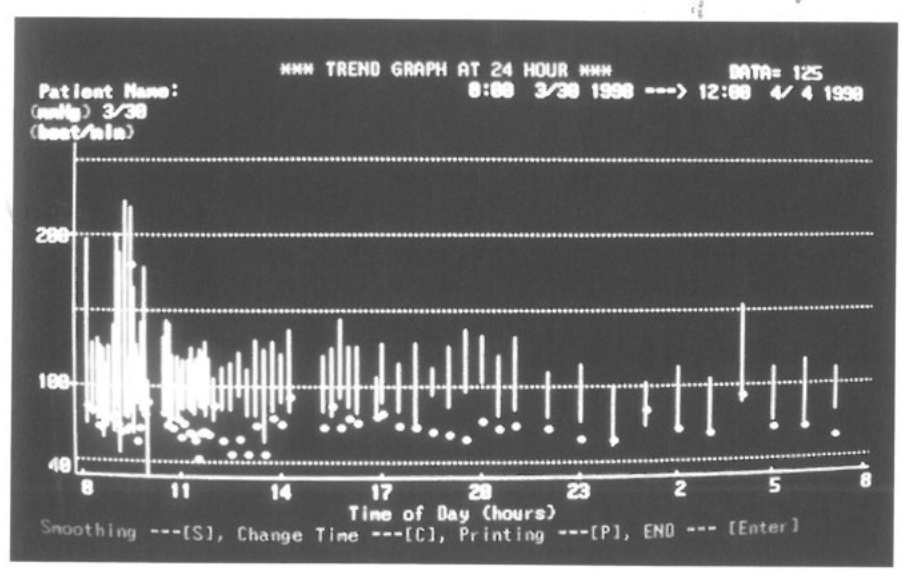


Fig. 13. Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA).

hipertensión sistólica aislada, presión sistólica superior a 160 mmHg y diastólica inferior a 90 mmHg.

Los recientes estudios epidemiológicos como el SHEP ("Systolic Hypertension Elderly Population") han demostrado que el tratamiento reduce notablemente la incidencia de complicaciones mortales y nó mortales, saliendo así al paso de la creencia largamente sostenida por todos los médicos de que la hipertensión del anciano era mejor no tratarla para "evitar" la isquemia de los órganos diana.

Este y otros estudios han mostrado de forma bastante precisa que la hipertensión sistólica aislada debe recibir igual consideración terapéutica que las presiones sistólica y diastólica juntas.

Actualmente, estamos participando, junto a otros investigadores españoles, en el primer estudio sobre hipertensión sistólica aislada que está realizándose actualmente en la Comunidad Económica Europea ("Syst-Eur Trial") y cuya finalización está prevista para diciembre de 1995, y publicado en la literatura internacional nó antes de 1997. Los resultados preliminares confirman el mejor pronóstico —menor número de complicaciones, mejor control tensional, y mejor calidad de vida en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico respecto a los incluídos en el grupo de placebo—. El gran interés de este trabajo radica en la forma de empleo de los "modernos" fármacos antihipertensivos que en este caso están prescritos en las primeras fases del tratamiento: nitrendipino en el primer escalón, enalapril en el segundo; y, en caso necesario, hidroclorotiazida como tercera posibilidad terapéutica.

El proyecto contempla la monitorización durante 5 años de 3000 pacientes mayores de 60 años, con una presión sistólica inicial entre 160 y 219 mmHg, y una diastólica inferior a 95 mmHg. El efecto del tratamiento se valorará analizando la monitorización ambulatoria de la presión arterial arterial durante 24 horas (MAPA), calidad de vida, complicación de demencia multiinfarto y de mortalidad. Hasta el momento presente, el número de pacientes incluídos en el estudio está cercano a los dos mil, gracias a la participación entusiasta de los distintos centros europeos incluídos en esta ambiciosa investigación.

Por otro lado el proyecto HYVET ("Hypertension in the Very Elderly Trial", tratamiento de la hipertensión en el individuo muy

anciano) es un estudio europeo orientado a estudiar la influencia del tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes mayores de 80 años. El fundamento radica en la longevidad creciente de la población occidental, por un lado, y en la falta de información acerca de la bondad o nó del tratamiento en sujetos de edad avanzada. La hipótesis radica en determinar si hay diferencia o nó (40%) en la aparición de patología vasculocerebral aguda (fatal y no fatal) entre los pacientes tratados con placebo y los que reciben tratamiento activo (lisinopril, diltiazem o hidroclorotiazida).

HTA. Ensayos Clínicos en Realización

- SYST-EUR (European Study on Isolated Systolic Hypertension)
  Nitrendipine, Enalapril, placebo
- HOT (Hypertension Optimal Treatment)
  Felodipine + AAS
- ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis)
  Lacidipine, atenolol.
- HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)

Tabla 4

Este importante proyecto ha dado comienzo este año 1994 con la participación de todos los países de la comunidad europea (España estará representada por nuestro grupo de investigación) y con el objetivo de reclutar 2100 pacientes con un seguimiento clínico de 5 años. Esta elevada casuística permitirá establecer:

a) diferencia en la mortalidad total (25%)
b) diferencia en la mortalidad cardiovascular (5%)
c) diferencia en la mortalidad cardíaca (50%)
d) diferencia en la mortalidad por "ictus vasculocerebral" (60%).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es un método (de aplicación diagnóstica y terapéutica) que ha irrumpido con gran vitalidad en el campo de la hipertension arterial, y no solo en la vertiente clínica, sino en la básica o experimental, a fin

de esclarecer algunas de las múltiples interrogantes que plantea el intrincado "mosaico" patogenético de la presión arterial. La monitorización de la presión arterial tiene sus raíces en los años sesenta en la escuela de Oxford con la aplicación de métodos invasivos, o de implantación de un catéter intraarterial y el almacenamiento de los datos en una cinta para su ulterior estudio. Aunque los métodos cruentos siguen utilizándose aún con fines de investigación en determinados centros, su lugar en la clínica lo han ocupado recientemente la tecnología incruenta nó invasiva, que permite la comodidad para el paciente como la alta fiabilidad de los datos obtenidos. La MAPA permite estudiar la variabilidad de la presión arterial, el ritmo cardiano de la presión arterial en el individuo sano y enfermo, analizar la influencia de factores exógenos (altitud, factores ambientales, reposo, ejercicio, etc.); variabilidad intrínseca; curva de presión (ritmo circadiano o ritmo de actividad/descanso-sueño); efecto de la actividad mental,etc.

El **tratamiento** de la hipertensión arterial está representado por un lado, por las medidas generales, nó farmacológicas; y por otro, gracias a cuatro principales familias de sustancias que se recogen en el cuadro acompañante.

Tratamiento de la hipertensión arterial

1. Medidas no farmacológicas

- Reducción del peso corporal
- Restricción en la ingesta de sal (6 g/día)
- Practica de ejercicio físico (caminar, ciclismo, natación)
- Disminución o abolición del consumo de alcohol
- Ingesta de potasio y magnesio
- Modificación en la ingesta de calcio
- Supresión del tabaquismo
- Relajación y técnicas antiestrés.

2. Medidas farmacológicas

MEDICACIÓN DIURÉTICA

Diuréticos tiazídicos	*Dosis*	Diuréticos del asa	*Dosis*
		+ Furosemida	40-80 mg/d
+ Hidroclorotiazida	25-50 mg/d	+ Bumetanida	1-2 mg/d
+ Clortalidona	50-100 mg/d	+ Acido etacrínico	50-100 mg/d
+ Metolazona	5-10 mg/d	+ Piretanida	4-6 mg/d
+ Xipamida	20-40 mg/d	+ Etozolina	200-400 mg/d

Diuréticos distales		Diuréticos ahorradores de potasio	
+ Triamterene	100-200 mg/d	+ Espironolactona	100-300 mg/d
+ Indapamida	2.5-5 mg/d	+ Amiloride	50-100 mg/d

BLOQUEADORES DEL SISTEMA ADRENÉRGICO

+ Propanolol	160-320 mg/d	+ Metroprolol	200-400 mg/d
+ Nadolol	120-240 mg/d	+ Acebutolol	100-200 mg/d
+ Timolol	10-30 mg/d	+ Atenolol	50-100 mg/d
+ Sotalol	320-640 mg/d	+ Bisoprolol	5-10 mg/d
+ Oxprenolol	160-320 mg/d	+ Labetalol	400-1200 mg/d
+ Pindolol	5-15 mg/d	+ Carvedilol	25-50 mg/d
+ Bopindolol	1-2 mg/d		

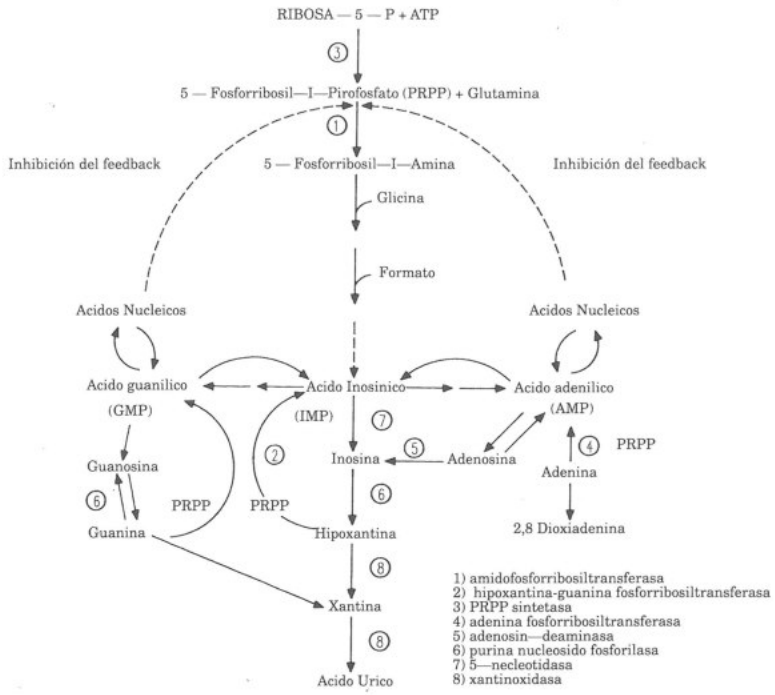
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA)		BLOQUEANTES DE LOS CANALES LENTOS DEL CALCIO	
+ Benazepril	20-40 mg/d	+ Nifedipino	40-80 mg/d
+ Captopril	25-150 mg/d	+ Nitrendipino	20-40 mg/d
+ Enalapril	5-40 mg/d	+ Nicardipino	20-40 mg/d
+ Fosinopril	20-40 mg/d	+ Lacidipino	4-8 mg/d
+ Lisinopril	20-40 mg/d	+ Verapamilo	120-360 mg/d
+ Quinapril	10-40 mg/d	+ Diltiazem	150-450 mg/d
+ Ramipril	5-10 mg/d	+ Amlodipino	5-10 mg/d
+ Perindopril	4-8 mg/d	+ Felodipino	5-15 mg/d

El control de la la hipertensión arterial ha tenido un efecto muy favorable en la reducción de las graves complicaciones vasculocerebrales de los pacientes hipertensos pero no ha ocurrido de igual forma con la cardiopatía isquémica en sus distintas modalidades (angina, infarto de miocardio o muerte súbita). Esta peculiar situación puede explicarse por varios motivos, como la elevación del colesterol total —favorecido por ciertos fármacos antihipertensivos—, el descenso de la fracción HDL- colesterol, arteriosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, tabaquismo, alcoholismo, patologías asociadas, etc, y, que en algunos casos no se encuentran los pacientes realmente controlados de los valores de presión arterial. Esta hipótesis puede configurarse a la vista de que en los pacientes nor-

motensos la incidencia de enfermedad coronaria es muy inferior a la de los que sufren de hipertensión arterial.

La implantación progresiva de los tratamientos individualizados, así como todas las medidas orientadas hacia la prevención primaria -en las que el médico general tiene un papel protagonista destacado- tendrán un papel influyente en la transformación de este grave trastorno hemodinámico en los años venideros. Hoy parece estar suficientemente demostrado el papel de la sal en el desarrollo y mantenimiento de cifras de presión arterial elevadas. La polémica planteada hace años parece haber quedado sobreseída, de forma que la restricción salina es aceptada de forma unánime en el tratamiento de los pacientes hipertensos. Más aún, un estudio de prevención reciente revela que la reducción en la ingesta de sal disminuye la presión arterial de los normotensos y puede ser un buen método de prevención primaria de la hipertensión arterial.

Tabla 5. Esquema del metabolismo de las purinas



(Adaptado de Seegmiller, Rosenbloom and Kelly; Science 155: 1682 — 1684, 1967)

Tabla 6. Clasificación de la hiperuricemia y de la gota

TIPO	DISTURBIO METABOLICO	HERENCIA
PRIMARIA		
Asociada a un defecto de una encima específica		
Deficiencia parcial de hipoxantinaguanina fosforribosiltransferasa	Sobreproducción de ácido úrico; incremento de la biosíntesis de novo de purinas producidas por superávit de PRPP.	Ligado a X
Actividad aumentada de variantes de PRPP sintetasa	Sobreproducción de PRPP y ácido úrico.	Ligado a X
Defectos moleculares no definidos		
Hiperproducción (10% gota primaria)	No establecido	Poligénica
Hipoexcreción (90% gota primaria	No establecido	Poligénica
SECUNDARIA		
Asociada con un defecto enzimático		
Ausencia virtualmente completa de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (Síndrome Lesh-Nyhan)	Sobreproducción de ácido úrico	Ligado a X
Deficiencia o ausencia de glucosa 6 fosfatasa. Glucogenosis tipo I, enfermedad de Von Gierke.	Sobreproducción de ácido úrico e hipoexcreción.	Autosómica recesiva
Asociada a un metabolismo aumentado de ácidos nucleicos		
Trastornos mieloproliferativos. Trastornos linfoproliferativos. Hemoglobinopatías. Anemia hemolítica. Mieloma múltiple. Neoplasias	Sobreproducción de ácido úrico	
Asociada con una disminución de la excreción renal de ácido úrico		
Insuficiencia renal crónica.Fármacos (diuréticos, pirazinamida). Nefropatía por plomo.Acidosis láctica (alcoholismo). Cetosis (diabética, inanición). Hiperparatiroidismo. Hipertensión arterial	Disminución de la filtración, inhibición de la secreción o aumento de la reabsorción tubural de ácido úrico.	
IDIOPATICA		
PRPP = 5-fosforribosil-1-pirofosfato		Desconocida

En pacientes con hipertensión arterial se ha demostrado que existe una mayor prevalencia de concentraciones elevadas de ácido úrico sérico y de hiperuricemia clínica, que puede llegar a ser cinco veces superior a lo que ocurre en la población normal. Si a medida que aumenta la presión arterial el flujo plasmático renal disminuye, la elevación de los niveles plasmáticos de ácido úrico irían en consonancia con el deterioro renal de estos pacientes. La hipertensión arterial provoca un aumento de las resistencias de los vasos renales responsables de la disminución del flujo sanguíneo de la corteza renal y subsiguiente descenso de la llegada de urato al túbulo proximal; este fenómeno se acompaña, obviamente, de hiposecreción tubular de urato, peor aclaramiento, con el resultado final de hiperuricemia.

Clásicamente se viene admitiendo que el producto final del catabolismo de los ácidos nucléicos, el ácido úrico, se asocia a gota. Sin embargo, concentraciones anormalmente elevadas de este metabolito se encuentran en otras patologías bastante frecuentes como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, hiperlipemia, policitemias de distinta índole, y afecciones neoplásicas entre otras. De esta forma, en la práctica clínica diaria la evaluación y consideración rutinaria de este parámetro biológico es importante en el pronóstico y terapéutica de numerosos pacientes con patología metabólica o cardiovascular.

Aunque la hipertensión arterial per se tienda a ocasionar elevaciones séricas de ácido úrico, también es cierto que algunos fármacos antihipertensivos pueden ocasionar efectos sobre el perfil bioquímico, incluyendo hiperuricemia, en los pacientes hipertensos. Diversos estudios, al igual que la experiencia clínica cotidiana, revelan que los diuréticos incrementan los niveles de ácido úrico y de creatinina plasmáticos. Los diuréticos causarían una disminución del volumen de líquido extracelular que iría acompañado de la consiguiente reducción excretora por la orina de estos metabolitos. La participación de otros fármacos antihipertensivos en el metabolismo del ácido úrico varía de forma considerable de unos a otros. Algunos betabloqueantes cardioselectivos (atenolol, por ejemplo), no afectan los niveles de ácido úrico. Otros, como como carvedilol tienden a reducir las cifras de colesterol y ácido úrico plasmáticos.

La incidencia de hiperuricemia en la población general es del 6.8%; estos valores alcanzan el 25-30% en los hipertensos sin tratamiento; el 40-50% de los que reciben fármacos antihipertensivos; y el 70-80% de los que reciben tratamiento con tiazidas.

Los calcioantagonistas (dihidropiridinas, verapamilo, diltiazem) poseen un efecto favorable sobre los lípidos y no modifican o incluso disminuyen la uricemia. Nosotros hemos comprobado que la nifedipina no origina cambios importantes sobre las cifras de ácido úrico. Según otros autores parece existir una correlación positiva entre los descensos de la presión y uricemia en los pacientes tratados con aquel fármaco.

Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) como captopril, enalapril, lisinopril, etc. muestran una reducción de los niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos y ácido úrico. También la combinación de enalapril con el diurético hidroclorotiazida favorece el descenso de la urea, creatinina y ácido úrico circulantes. De igual forma se comporta la combinación de lisinopril con hidroclorotiazida.

El empleo de bloqueantes alfaadrenérgicos, doxazosín, en el tratamiento de hipertensos diabéticos nó insulindependientes, no induce modificaciones significativas en las concentraciones de electrolitos y lípidos, y en cambio reduce los niveles de glucosa y ácido úrico plasmáticos.

Durante la última década se ha incrementado de manera notable el conocimiento de los mecanismos neurohumorales fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca. Este síndrome clínico se ha visto beneficiado de los avances farmacológicos en el campo de la hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y vasodilatadores principalmente) y de otros transtornos cardiovasculares.

La reciente publicación de dos grandes estudios aleatorizados de IECA's frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca han revelado la importancia de este avance terapéutico. En ambos estudios se incluyeron pacientes con fracciones de eyección inferiores al 40% (por métodos nó invasivos), seleccionados entre sujetos con

insuficiencia cardíaca conocida que no requerían tratamiento (clase I de la NYHA) o individuos asintomáticos que habían sufrido un infarto de miocardio no complicado.

Los resultados en ambos estudios revelaron una reducción significativa de la mortalidad en aquellos que recibieron sustancia activa respecto al grupo de placebo. Disminuyó así mismo, la incidencia de progresión a la insuficiencia cardíaca establecida y de infarto de miocardio recurrente respectivamente.

A partir de estos hallazgos ha aumentado el interés por el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en fase inicial asintomática. Cabe la posibilidad de detectar precozmente la disfunción ventricular izquierda y corregirla con inhibidores de la ECA lo que podría enlentecer el curso inexorable de la enfermedad, el retraso en la aparición de síntomas cardíacos y el aumento de la supervivencia de estos pacientes. El diagnóstico preciso de insuficiencia cardíaca puede resultar problemático solo con criterios clínicos. El empleo de métodos complementarios como la Rx de tórax o el ECG pueden ofrecer resultados contradictorios. Además, el descubrir individuos asintomáticos hace aún más difícil el problema.

El empleo de métodos incruentos y objetivos como la ecografía tiene también sus limitaciones (económicas, de tiempo invertido, y sensibilidad) para su aplicación a la población general. Por otro lado, el estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargament) ha revelado que la terapéutica con captopril reduce el riesgo de reinfarto en los pacientes que han sobrevivido a un episodio isquémico anterior. Así mismo, este fármaco (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) es capaz de frenar la dilatación del ventrículo izquierdo, proceso que se relaciona, a su vez, con una mayor incidencia de riesgo de muerte. Los resultados beneficiosos no pueden explicarse sólo por los efectos farmacológicos sobre la remodelación ventricular; deben existir otros mecanismos además de los que ya se conocen a través de los estudios experimentales.

En suma, los pacientes tratados con captopril han mejorado la supervivencia al reducirse la incidencia de muerte cardiovascular y disminuir la tasa de episodios de insuficiencia cardíaca y de ataques

cardíacos recurrentes. El estudio SAVE es el primero capaz de demostrar que la administración precoz y continuada de captopril, junto a la terapéutica convencional de estos pacientes (trombolíticos, betabloqueantes, ácido acetil salicílico, etc.) aumenta la supervivencia de los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio. La terapéutica debe iniciarse entre uno y tres días después del infarto, antes de que puedan iniciarse los cambios morfológicos del corazón derivados del episodio isquémico agudo.

Es perentorio el disponer de una prueba capaz de evaluar la disfunción ventricular izquierda asintomática de fácil aplicación y disponibilidad para su aplicación a grandes poblaciones. La determinación de las catecolaminas plasmáticas es demasiado inespecífica para utilizarse en el contexto anterior. El péptido natriurético atrial (PNA), secretado en respuesta a cambios de presión en la aurícula derecha, está aumentado en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Esta hormona se libera en forma de fragmentos peptídicos C y N terminales. El N-PNA tiene un aclaramiento más lento que el C-PNA por lo que circula a mayores concentraciones. Este hecho ha permitido su determinación plasmática como marcador en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Para el mejor conocimiento de los mecanismos intrínsecos favorecedores responsables de la hipertensión se ha contado, en estos últimos años, con el gran desarrollo de la biología molecular que ha permitido conocer cada vez con mayor detalle los complejos procesos intrínsecos celulares. Todo ello ha conducido a plantear que la hipertensión arterial es una enfermedad de la membrana celular en la que se producen alteraciones en el transporte de los distintos iones, calcio, sodio, magnesio, litio, potasio, cinc, etc, que en definitiva favorecen el acúmulo de calcio en el interior de la célula, incrementándose así la contracción celular y el aumento de las resistencias periféricas totales.

El endotelio es otra de las estructuras que cada vez está alcanzando un mayor protagonismo en el complejo mosaico etiopatogénico de la hipertensión. Ha pasado de ser condiderado como una capa inerte que tapiza los vasos sanguíneos a desempeñar un importante papel en la homeostasis de la presión arterial gracias a la produc-

ción de diversas sustancias vasoconstrictoras (endotelina) o vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclinas), así como tromboxano, plasminógeno, factor activador de las plaquetas, etc. En 1976, Salvador MONCADA describió la presencia de prostaciclina en la pared vascular. En 1980, ZAWADZKY comprobó que la vasodilatación mediada por acetilcolina dependía de la integridad anatómica del endotelio. A partir de estos dos importantes avances el número de estudios acerca del papel del endotelio como modulador del músculo liso vascular ha sido enorme.

Los factores relajantes derivados del endotelio ("Endothelium Derived Relaxing Factors", EDRF) se vió que tenían las mismas propiedades farmacológicas que el óxido nitrico (NO). Respecto a la vasoconstricción, se sabe que tres son los agentes secretados por el endotelio. Un factor cuyo significado fisiológico todavía no se conoce, se produce con el aumento de la presión intravascular, el rozamiento, la hiperpotasemia, y el ácido araquidónico. Este factor se cree similar al tromboxano A2.

Otro de los factores vasoconstrictores secretados por el endotelio participa en la regulación del tono vascular en situaciones de hipoxia. El tercer vasoconstrictor es conocido por endotelina (ET). Se descubrió en 1988. Hasta el momento es la sustancia vasoconstrictora más potente conocida, con una potencia diez veces superior a la angiotensina II. El efecto contráctil es gradual y sostenido. La endotelina es una proteína de 21 aminoácidos con dos puentes disulfuro en la molécula. Por análisis genético se han descubierto tres subtipos de endotelina: ET-1, con estructura similar a la humana; ET-2 que difiere en dos aminoácidos; y, ET-3, con seis aminoácidos distintos.

Los efectos biológicos de la endotelina consisten en aumento de la presión arterial, aumento de las resistencias coronarias; por el contrario, disminuye el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular, con un marcado descenso de la excreción de sodio, y una elevación de las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona, vasopresina y factor natriurético auricular. El efecto de la endotelina está en interrelación con los efectos vasodilatadores sobre todo del óxido nítrico (NO) y factor natriurético auricular (FNA).

Además de las sustancias vasoactivas señaladas y que participan en el control de la presión arterial (sistema renina-angiotensina circulante y tisular, prostaglandinas, kininas, péptido natriurético atrial); otros inhibidores endógenos de origen en el sistema nervioso central cuyo mejor conocimiento se irá llevando a cabo en los próximos años parece que podrán desempeñar un gran papel biológico y hemodinámico.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALDERMAN MH. A Review of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Fith Report, 1993. Am. J. Hypert. 6: 896-898; 1993.

2. ARANDA P, VILLAR J, GIL EXTREMERA B, et al. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al Andalus 90. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Tecnografic, S.l. Sevilla, 1993.

3. BADOUX, A.. CHICHE, J. DUCHANEL, D., RAVEAU, F. Evaluation du bien-être de sujets hypertendu avant et après traitement. Presse Med. 23; 69-72; 1994.

4. BLANN AD. et al. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J. Hum. Hypert. 7: 107-112; 1993.

5. BAUER JH. ¿Está obsoleta la terapéutica escalonada de la HTA?. Card. Rev. Report. 9: 265-271; 1988.

6. CAPPUCCIO FP. Dietary calcium and blood pressure. From epidemiology to public health. Eur. J. Int. Med. 3 281-284; 1992.

7. CUADRADO GÓMEZ JM, ALVAREZ DE MON M. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular. Inflamación 93: 360-364; 1993.

8. DAHLOF B, LINDHOLM, HANSON L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP- Hypertension) Lancet 338: 1281-1285; 1991.

9. FREIDMANN GD. et al. Alcohol intake and hypertension. An. Int. Med. 98: 846-849; 1983.

10. FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smoth muscle by acetylcholine. Nature 288: 373-376; 1980.

11. GIL EXTREMERA B. Tratamiento de la hipertensión arterial leve. Actualidad Med. 74: 109-116; 1988.

12. GIL EXTREMERA B. et al. Efectos del tratamiento a medio plazo en la hipertensión arterial esencial leve-moderada. Hipertensión 7: 155-160; 1990.

13. GIL EXTREMERA B. et al. Efectos antihipertensivos y metabólicos del bisoprolol en la hipertensión esencial leve moderada. Hipertensión 8: 361-363; 1991.

14. GIL EXTREMERA B. Hipertensión arterial. Servicio de Publicaciones. Universidad de Granada, 1991.

15. GIL EXTREMERA B. Estudio multicéntrico de farmacovigilancia en hi pertensión arterial con bisoprolol. Actualidad Med. 78: 585-596; 1992.

16. GIL EXTREMERA B, RUBIO LUENGO MAª. Metabolismo del ácido úrico y su importancia en la hipertensión arterial esencial. Hipertensión 10: 1993.

17. GIL EXTREMERA B, RODRIGUEZ GIL BM. Hipertensión en el anciano. Aspectos terapéuticos. An. Med. Intern. (Mad) (supl. 1) 10: 5-6; 1993.

18. GIL EXTREMERA B, MALDONADO MARTÍN A, RUBIO LUENGO MAº. How important is the diuretic effect of calcium antagonists for their effectiveness antihypertensive. Eur. J. Med. (acepted).

19. GILL J. et al. Stroke and alcohol consumption. New Engl. J. Med. 315: 1041-1046; 1986.

20. GONZÁLEZ RAMALLO VJ, MUIÑO MINGUEZ A, GARCÍA CASTAÑO J. et al. Repercusiones de la hipertensión arterial sobre el sistema nervioso central. An. Med. Intern (Mad.) 10: 507-514; 1993.

21. GUTIERREZ MARCOS F, ESTRADA PÉREZ V. Endotelina: Implicaciones fisiopatológicas de un péptido vasoconstrictor. Inflamación 4: 39-47; 1993.

22. HARVEY JM, HOWIE AJ, LEE SJ. et al. Resultados de la biopsia renal en pacientes hipertensos con proteinuria. Lancet (ed. esp.) 22: 272- 274; 1993.

23. HERPIN D.. Isolated Systolic Hypertension in the Elderly Subject. Eur. J. Med. 2: 493-496; 1993.

24. HOFER CA. Verapamil intoxication. A literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. Am. J. Med. 95: 431-438; 1993.

25. KLATSY AL. et al. Alcohol consumption and blood pressure. New Engl. J. Med. 296: 1194-1200; 1977.

26. MALDONADO MARTÍN A, QUESADA SIMÓN MAª, GIL EXTREMERA B. et al. Metabolic and Antihypertensive Effects of Nifedipine in Hypertensive Patients. J. Cardiovasc. Pharmacol. 19 (suppl. 2) S57-S59; 1992.

27. MALDONADO MARTÍN A, OLIVA VIZEDO J, AZNAR COSTA J, GIL EXTREMERA B. Quality of life in hypertensive patients treated with captopril versus hydrochlorotiazide. A study of 1182 ambulatory patients. Eur. J. Int. Med. (acepted).

28. MATTILA K, HAAVISTO M, RAJALA S. et al. Blood pressure and survival in the very old. Br. med. J. 296: 887-889; 1988.

29. MONCADA S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxidase to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263: 663-665; 1976.

30. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Hipertensión 10: 1-60; 1993.

31. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, BASTA LE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 327: 669-677; 1992.

32. RUBIO LUENGO MAº, MALDONADO MARTÍN A, GIL EXTREMERA B, GONZÁLEZ GÓMEZ L. Are hyperuricemia and alterations in lipid fractions caused by antihypertensive drugs of hypertension itself? Am. J. Hypertens. (submited).

33. RUILOPE LM, SUÁREZ C. Microalbuminuria: factor predictivo de riesgo vascular y renal. Rev. Clin. Esp. 192: 415-416; 1993.

34. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N. Engl. J. Med. 327: 685-691; 1992.

35. SILVERMAN DL. High-density lipoprotein-subfractions. Am. J. Med. 94: 636-645; 1993.

36. Symposium: Third International Symposium on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Am. J. Hypert. (suppl. issue) 6: 159S-237S; 1993.

37. Task force on stroke and other cerebrovascular disorders. Stroke 20: 1407-1431; 1987.

38. WEIDMANN P. et al. Antihypertensive therapy in diabetic patients. J. Hum. Hypert. 6: 523-536; 1992.

39. WEIDMAN, P. ARANDA P. et al: El tratamiento de la hipertensión arterial en la década de los noventa. Hipertensión 11: 30-43; 1994.

40. World Hypertension League. Alcohol e hipertensión: Implicaciones en su manejo terapéutico. Hipertensión 10: 208-213; 1993.

La grandeza es lo pequeño

XVI. ELEMENTOS TRAZA EN MEDICINA INTERNA

Reciben el nombre de elementos traza o micronutrientes una serie de componentes indispensables para la correcta función fisiológica de las células de los organismos vivos, y cuya presencia en los alimentos suele ser mínima. A finales del siglo pasado se entendía que las necesidades nutritivas humanas se limitaban a: 1) una cantidad de energía suministrada por los hidratos de carbono y las grasas, y en menor proporción por las proteínas; y, 2) una cierta "cuantía" de "materiales de construcción" constituída fundamentalmente por proteínas y ciertos elementos químicos, que por formar parte de sales inorgánicas se les conoce por minerales. Se vió, sin embargo, que estos eran per se, incapaces de mantener el estado nutritivo. Este hecho llevó al descubrimiento de las vitaminas, o conjunto de micronutrientes de naturaleza orgánica portadores de átomos de carbono en su molécula. El reconocimiento del papel de los minerales en la nutrición (macro y micronutrientes) comienza, sin embargo, mucho antes que el de los miconutrientes y las vitaminas.

El organismo humano contiene aproximadamente un 6% de minerales, que aparecen en forma de cenizas cuando la materia orgánica es sometida al proceso de la combustión. Un hombre de 70 Kg de peso posee unos 4.3 Kg. de componente mineral. El llamado "cuerpo de referencia" calculado a partir de cadáveres humanos contiene un 5.9 % de minerales, de los cuales un 4.8 % se encuentran en el hueso, y el 1.1 % en los tejidos y líquido extracelular. Los componentes químicos constituyentes de los minerales presentes en nuestro organismo desempeñan tres clases de funciones: a) formar parte de materiales de construcción de ciertas estructuras; b) par-

ticipar en los solutos presentes en los líquidos extra e intracelulares; y, c) regular los procesos químicos, asociados generalmente a las proteínas, que tienen lugar en el organismo.

Los elementos responsables de esta última función, por encontrarse en muy pequeña proporción en los tejidos animales, y por ser necesarios para la nutrición en cantidades minúsculas se les denomina "microelementos", "oligoelementos" ó "elementos traza". Algunos de ellos, cuya esencialidad es admitida, son el cinc, cobalto, cobre, cromo, flúor, yodo, magnesio, manganeso y selenio. Elementos traza esenciales como cinc, hierro y cobre participan en distintas reacciones enzimáticas directamente relacionadas con la homeostasis de la presión arterial, e indirectamente con la formación de energía por el metabolismo oxidativo alteraciones de los niveles lipídicos sanguíneos y en la percepción sensorial gustativa.

1. MAGNESIO

El magnesio es un elemento divalente que pertenece al grupo de los metales alcalino-térreos. Interviene en numerosos procesos metabólicos y defensivos del organismo, así como en el funcionalismo del tracto digestivo y sistema de coagulación. Su déficit se ha relacionado con una mayor incidencia o predisposición a padecer ciertas enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial. El magnesio se encuentra ampliamente distribuído en los alimentos: frutos secos (nueces, almendras), cereales (harina de soja, cebada, harina de trigo y avena), legumbres, plátanos, leche y vegetales de hoja verde oscura (espinacas), al formar parte de la molécula de clorofila. El contenido en magnesio del agua de bebida varía en función de su dureza. De este modo, es mayor en las aguas duras (1.2 mEq/l) que en las blandas (0.04 mEq/l).Las necesidades diarias en el adulto oscilan de 200 a 400 mg (0.30-0.35 mEq/Kg/día), algo mayores para el hombre que para la mujer, y especialmente en niños, jóvenes entre 10 y 18 años, embarazadas y madres lactantes.

De la totalidad del magnesio ingerido en la dieta, dos terceras partes se excretan por las heces, y un tercio es asimilado. La fracción eliminada puede variar según las necesidades metabólicas. La

absorción ocurre principalmente en el intestino delgado, bajo la forma de ión libre. Los alimentos ricos en proteínas, y sobre todo en calcio, interfieren dicho proceso. Parece ser que este ión compite con los lugares de absorción del magnesio. El aporte insuficiente de vitaminas del grupo B (B_1 y B_6) en la dieta también produce una inhibición de este proceso; en cambio, la absorción aumenta cuando en la luz intestinal hay una situación de acidosis. Es a nivel renal donde se realiza el control principal de la homeostasis de este catión, siendo filtrado en el glomérulo (sólamente la fracción no ligada a proteínas) y reabsorbido entre el 60 y el 90% en el túbulo proximal. El magnesio también se elimina por el sudor, aunque en pequeña cuantía.

Los diuréticos pueden provocar una mayor excreción urinaria de magnesio. Algunas hormonas aumentan la eliminació renal como: la somatotropa (STH), que también aumenta la excreción de calcio; aldosterona, junto con pérdidas de calcio y potasio; glucocorticoides, hormona antidiurética; y hormonas tiroideas. La insulina produce hipomagnesemia por el paso de magnesio al interior de las células.

Un adulto sano posee de 20 a 28 gr, unos 2000 mEq. de magnesio. Es el cuarto catión más abundante después del sodio, potasio y calcio; fundamentalmente intracelular, y ocupa el segundo lugar, depués del potasio, entre los minerales intracelulares. El 99% del magnesio orgánico total es intracelular, el 70% está ligado al hueso y el 29% a los tejidos blandos (sobre todo músculo estriado y, en menor proporción, tejido nervioso, hígado, y corazón); la cantidad intraeritrocitaria es de 4.6 mEq/l (los reticulocitos poseen mayor concentración que las células hemáticas maduras). Tan solo el 1% del magnesio total del organismo es extracelular, sobre todo en plasma, (valores normales de 1.6 a 2.2 mEq/l. El magnesio circula en sangre bajo tres formas: 55% en forma libre, 35% unido a proteínas (principalmente albúmina) y 10% ligado a sales. El magnesio corporal puede descender hasta un 70% del normal antes de que se modifique su concentración sérica, incluso un nivel sérico elevado no excluye la posibilidad de un déficit global. A pesar de esto, el magnesio sérico constituye una aproximación adecuada, rápida y sencilla a la concentración corporal total.

Se conocen alrededor de 250 enzimas magnesio-dependientes. Es un importante activador de enzimas hidrolíticas, de fosfatasas (sis-

temas que transfieren fosfatos) y de ATP-asas (adenosintrifosfato). Por su efecto sobre estas últimas, interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, etc., y desempeña un papel crucial en el intercambio transmembrana de sodio y potasio. Regula el desdoblamiento hidrolítico de nucleótidos por medio de ribonucleasas y desoxirribonucleasas; y estabiliza la organización de los ácidos nucleicos, DNA y RNA e interviene en la síntesisprotéica. En la unión neuromuscular ejerce un efecto parecido al curare, bloqueando las placas motoras de las terminaciones nerviosas. El magnesio desciende la liberación de acetilcolina en las placas terminales, con disminución de la excitabilidad muscular. Por esta razón, las situaciones de déficit de magnesio se acompañan de un aumento de la irritabilidad neuromuscular y de la contractilidad. El magnesio y el calcio actúan sinérgicamente en proporciones de 1:3 a 1:10, pero el aumento relativo de uno de ellos los convierte en antagonistas. El aumento extracelular de potasio da lugar a la despolarización de la placa neural terminal, con liberación de acetilcolina. El magnesio presenta un efecto antagónico con el potasio; disminuye la conductividad cardíaca (aparición de bradicardia ante concentraciones séricas), e induce vasodilatación e hipotensión arterial. El magnesio también posee un efecto anticoagulante, al inhibir el calcio y activar la trombina; impide la adherencia y la agregación plaquetarias y la estabilización del fibrinógeno. Así puede explicarse la tendencia a padecer trombosis aquellos pacientes en situación de hipomagnesemia.

En el sistema nervioso central, desarrolla una acción anestésica. Sobre el aparato digestivo, administrado por vía oral, tiene un efecto laxante por su acción hiperosmolar. Es necesario en los procesos de defensa del organismo, por su función antianóxica, antialérgica, antianafiláctica y antiinflamatoria, estimulando la fagocitosis, la formación de anticuerpos y de interferón.

Son múltiples las causas que pueden comportar un descenso de magnesio en el organismo. Se habla de hipomagnesemia cuando las cifras son inferiores a 1.6 mEq/l. Entre las causas responsables se incluyen las siguientes:

a) Ingesta reducida: nutrición deficiente, fluidos intravenosos

carentes de magnesio, alcoholismo, anorexia debida a enfermedades neoplásicas y/o quimioterapia.

b) Absorción deficiente: diarrea crónica, malabsorción, bypass o resección intestinal.

c) excreción aumentada: farmacoterapia (diuréticos, gentamicina), alcoholismo, diabetes mellitus, alteraciones tubulares renales, hipercalcemia, hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, y estrés entre otros.

La deficiencia de magnesio puede causar debilidad, temblores, trastornos del ritmo cardíaco, hipopotasemia e hipocalcemia. Gran parte de la población estadounidense tiene una ingesta insuficiente y deficiencia crónicade magnesio, que han sido relacionadas con la mayor incidencias de arteriosclerosis, infarto de miocardio, hipertensión, cáncer, calculosis renal, síndrome premenstrual y alteraciones psiquiátricas.

Como predictores séricos asociados a la deplección de magnesio son la hipopotasemia (42%), hiponatremia (23%), hipofosfatemia (22%) e hipocalcemia (20%). Diversos estudios, clínicos y experimentales, revelan que magnesio y potasio están estrechamente relacionados a nivel celular. Se ha demostrado que el primero es muy importante en el metabolismo energético de las células (ATP-asa activada por Mg^{2+}), en el mantenimiento e integridad de las membranas celulares, y en la replección celular de potasio. Este papel adquiere especial importancia en pacientes tratados con digitálicos y diuréticos.

En estos casos debe hacerse replección no solo de potasio, sino también de magnesio.

Las hipermagnesemias como las hipomagnesemias aisladas, son extraordinariamente raras, y generalmente van unidas a otras diselectrolitemias. Se habla de hipermagnesemia cuando los valores son superiores a 3 mEq/l; si bien, las manifestaciones clínicas solo aparecen cuando los valores son mayores de 6 mEq/l. Se trata de una entidad de rara presentación, que puede deberse a distintas causas:

a) Excreción renal deficiente por fracaso renal agudo o crónico. En estos casos suele ser eficaz el tratamiento con diálisis.

b) Aporte excesivo: consumo de antiácidos orales, tratamiento de la eclampsia (vía parenteral), administración de enemas magnesiados.

c) Alteraciones endocrinas: hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hiperparatiroidismo.

En animales de experimentación, la administración subcutánea o intramuscular puede producir gangrena gaseosa por interacción con los fluidos corporales y ulterior formación de hidrógeno e hidróxido de magnesio. Esta lesión tisular es reversible. La inhalación industrial produce conjuntivitis, catarro nasal, tos y alteración del color de los esputos. La intoxicación que ocurre después de la administración oral de sales de magnesio es rara, salvo en casos de deterioro renal. La sintomatología incluye brusca hipotensión y parálisis respiratoria por depresión del sistema nervioso central.

Magnesio y Sistema Cardiovascular

En el medio hospitalario la hipomagnesemia se presenta en pacientes hipokaliémicos, y en los ingresados en las unidades de cuidados intensivos. La mayoría presentan anomalías cardiovasculares, desde arritmias cardíacas y fibrilación auricular hasta hipertensión arterial. Los hallazgos epidemiológicos y experimentales, han revelado una fuerte asociación entre la ingesta de magnesio, errores en su metabolismo y distribución corporal, concentración en miocardio y vasos sanguíneos; y el riesgo de desarrollar arritmias cardíacas, muerte súbita, isquemia cardíaca, hipertensión arterial, ataques isquémicos transitorios y eclampsia. Se han realizado con éxito ensayos clínicos con magnesioterapia en arritmias refractarias, arritmias asociadas a toxicidad digitálica, infarto de miocardio, angiopatía diabética, ataques isquémicos transitorios, hipertensión y migraña. Estos hallazgos clínicos revelan que la evaluación rutinaria de las concentraciones de magnesio sérico, intraeritrocitario y urinario debería hacerse en todo paciente con enfermedad cardiovascular.

Este catión parece tener un importante papel en la etiología de enfermedades que tienen en común el fenómeno vasoespástico. El magnesio remeda debilmente la acción de los antagonistas del calcio, lo que explica su creciente utilización en diversas patologías vasculares y cardíacas. KHAN y cols. encontraron descensos de calcio sérico en pacientes hipertensos, isquemia miocárdica aguda o infarto agudo de miocardio; así como hipomagnesemia en pa cientes con isquemia aguda respecto a individuos sanos.

Por término medio, la dieta americana es deficiente en magnesio, especialmente en jóvenes, alcohólicos y en los sometidos a estrés prolongado o enfermedades crónicas. Las dietas aterogénicas, como las deficientes en magnesio, intensifican las lesiones cardiovasculares, mientras que una correcta suplementación con magnesio las previene. Los diuréticos y digitálicos pueden aumentar una deficiencia subyacente de magnesio, originando arritmias cardíacas refractarias salvo que se adicione magnesio al tratamiento. La deplección de potasio en hipertensos tratados con diuréticos se ha relacionado con un aumento de la incidencia de ectopia ventricular y de muerte súbita. Para evitar estos trastornos, la suplementación con potasio no es suficiente, pues en estos pacientes es necesario el magnesio para la replección intracelular de potasio. Como los enfermos con fallo cardíaco congestivo y los que están recibiendo diuréticos son también proclives a perder cloruro, que conduce a alcalosis metabólica e interfiere con la replección de potasio, parece prudente la adición de magnesio y de suplementos de cloruro junto al potasio.

Numerosos estudios establecen una relación entre el déficit de magnesio y la fisiopatología de la hipertensión arterial. Alteraciones en los niveles séricos e intraeritrocitarios de este catión se traducen en modificaciones tanto en el transporte del calcio y del potasio como en el funcionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona, con las lógicas repercusiones sobre las cifras tensionales. Las anomalías en la ingesta de calcio, sodio, potasio y magnesio pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la HTA esencial. Los iones magnesio participan en la contracción de la fibra lisa arterial. Como este catión se encuentra principalmente en la superficie interna de la membrana celular, podría desempeñar un papel en la permeabilidad de esta para el sodio y el calcio. Este hecho es importante en la etiopatogenia de la hipertensión. Así, la deficiencia de magnesio puede predisponer a un incremento en la contractilidad de las arterias. Por el contrario, la terapia con magnesio puede prevenir tanto el desarrollo de hipertensión resistente como el de arritmias en hipertensos con hipomagnesemia inducida por diuréticos. Una dieta rica en magnesio podría ser utilizada para la prevención de hipertensión arterial en comunidades predispuestas. Además, si durante un período de tiempo adecuado se efectua un aporte óptimo de sales de magnesio se puede lograr un descenso significativo de la presión arterial. Los estudios de SHIBUTANI y cols. sugieren, por una parte, que la deficiencia de magnesio es parcialmente responsable del aumento de la presión arterial en niños con antecedentes familiares de hipertensión; y, por otra, que la predisposición genética a padecer la enfermedad hipertensiva podría estar estrechamente relacionada con el metabolismo de este micronutriente.

Para algunos autores las anomalías en el metabolismo del magnesio, a nivel intracelular, pueden contribuir a la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Hay una deplección significativa de magnesio libre intraeritrocitario en estos sujetos y una relación inversa entre estos niveles y la elevación de la presión arterial.

Se han observado descensos significativo de magnesio, calcio y potasio sérico en hipertensos e incrementos de sodio en hipertensos. Entre el magnesio sérico, magnesio eritrocitario, calcio sérico y potasio sérico se hallaron sendas correlaciones inversas significativas con la presión arterial. Por el contrario, fue observada una correlación positiva entre el sodio eritrocitario y la presión arterial. De todos los electrolitos evaluados, el magnesio (sérico y eritrocitario) fue el que estuvo más estrechamente vinculado con la presión arterial.

Los iones magnesio son importantes en la regulación del transporte de Na^+ y de K^+ a través de las membranas celulares, incluyendo las del músculo cardíaco y músculo liso vascular por activar la bomba Na^+/K^+ ATPasa. Así, cuando hay una deplección de Mg^{2+} celular (hipoxia, anoxia, isquemia, deficiencia o errores en el metabolismo y transporte de dicho catión), la bomba Na^+/K^+ y las reservas de fosfágenos podrían verse comprometidas, induciendo alteraciones en la membrana en reposo (despolarización de la membrana).

En diversas células, incluyendo las cardíacas y las de la musculatura lisa vascular, la deplección de magnesio se acompaña de la de potasio. El daño a nivel miocárdico o vascular da por resultado una captación aumentada de Na^+ y de Ca^{2+}, y pérdidas de Mg^{2+} y de K^+. Todo parece indicar que el magnesio es importante en el control del tono arteriolar y de la presión arterial, por regulación de los lugares de intercambio Mg^{2+}-Ca^{2+} de la membrana vascular. Un descenso del magnesio extracelular puede producir hipertensión, vasoespasmo y una potenciación de los agentes vasoconstrictores al permitir una entrada de Ca^{2+} excesiva, al mismo tiempo que la potencia de los vasodilatadores se ve reducida. Alteraciones del magnesio en la membrana vascular traen como consecuencia "escapes" en la membrana arterial y arteriolar, contribuyendo de este modo a un descenso de K^+ celular y a una ganancia de Ca^{2+} y de Na^+. Por tanto, la elevación de la presión sanguínea parece estar inversamente relacionada con el nivel de Mg^{2+} intracelular y plasmático.

Como los iones de Mg^{2+} libre son necesarios para el mantenimiento de los iones de Ca^{2+} (por Ca^{2+}-ATPasas, tanto en la membrana plasmática como en la membrana del retículo sarcoplásmico), el Ca^{2+} libre intracelular podría verse aumentado en aquellas condiciones que producen pérdidas celulares de Mg^{2+}, contribuyendo así a la elevación de la presión arterial y al vasoespasmo coronario.

Numerosos estudios apoyan la idea de que un consumo reducido de calcio o de magnesio se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar hipertensión y enfermedad cardiovascular. Las investigaciones en animales muestran que la restricción de calcio incrementa, y la suplementación disminuye, la presión arterial de ratas normotensas e hipertensas. Datos procedentes del I Congreso de Nutrición y Salud elaborados por el Centro Nacional de Estadística Sanitaria, atestiguan la relación entre la ingesta de calcio en la dieta y el riesgo de hipertensión en Estados Unidos. Los hipertensos consumen un 18% menos de calcio en la dieta, siendo, de todos los factores nutricionales evaluados, la reducida ingesta de calcio la que distinguió con mayor consistencia a las personas hipertensas de las normotensas.

Actualmente se mantiene la hipótesis de que los pacientes con HTA esencial presentan una reabsorción tubular renal de calcio

deteriorada, con mayor excreción urinaria de este, reducción del calcio ionizado plasmático y consiguiente estimulación de la PTH. Numerosos estudios señalan una conexión entre el metabolismo del calcio, magnesio y sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

En la hipertensión arterial esencial, el rango de actividad de renina plasmática (ARP) muestra una correlación negativa continua con los niveles séricos de magnesio, y positiva con los de calcio sérico ionizado. En este estudio, realizado por Resnick y cols., se hallaron niveles séricos de magnesio más altos en pacientes con hipertensión hiporreninémica y más bajos en enfermos con hipertensión hiperreninémica que en aquellos hipertensos con ARP normal o en controles normotensos. Por el contrario, los niveles séricos de calcio ionizado fueron menores en pacientes con baja ARP y mayores en los que tenían elevada ARP que en aquellos hipertensos normorreninémicos o en controles sanos normotensos.

Por último, se ha encontrado una estrecha relación entre los cambios plasmáticos de aldosterona y de magnesio. Posiblemente la aldosterona contribuya a mantener el estado hipertensivo en la HTA esencial. Esta acción es ejercida directamente a través del riñón, induciendo pequeñas pero constantes pérdidas urinarias de este catión. Así, en hipertensos con elevada ARP y altos niveles plasmáticos de aldosterona, se produciría una deplección crónica de magnesio.

Magnesio y Fármacos Antihipertensivos

Desde los años cincuenta los diuréticos se vienen utilizando en el tratamiento de la hipertensión arterial. Las tiazidas incrementan la excreción urinaria de potasio y de magnesio, con una reducción de los niveles séricos de ambos iones que es dosis dependiente. El riesgo de arritmia ventricular aparece cuando la hipopotasemia afecta a pacientes con enfermedad coronaria o con hipertrofia ventricular izquierda, que reciben terapia digitálica. El riesgo de hiperexcitabilidad parece verse incrementado cuando la hipokaliemia se asocia a toxicidad digitálica. Así, la administración concomitante de suplementos de potasio y de magnesio parece ser beneficiosa para reducir el

riesgo de arritmias y de muerte en pacientes hipertensos tratados con diuréticos, pues la suplementación con potasio únicamente no es suficiente para restaurar el balance electrolítico a menos que se acompañe de magnesio.

La terapéutica a largo plazo con estos fármacos puede ocasionar deficiencia de magnesio intracelular y supresión del transporte activo de sodio a través de la membrana celular. El estudio de HATTORI0 y cols., sugiere que la administración de magnesio oral puede descender el sodio intracelular a través de la activación de la Na^+/K^+ ATPasa, lo cual contribuiría a reducir la presión arterial. Por todo ello, parece aconsejable dar una suplementación adicional con magnesio en los casos de terapéutica antihipertensiva basada en el empleo de diuréticos. De ellos, las tiazidas y los diuréticos de asa, son los que más favorecen las pérdidas urinarias de magnesio y de potasio. Aunque los valores séricos de ambos iones sean normales en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para la hipertensión o enfermedad cardíaca descompensada, el contenido muscular de potasio y de magnesio está reducido en alrededor del 50% La pérdida muscular de estos iones está ligada a una concentración reducida de la bomba Na^+/K^+, y estas alteraciones pueden producir síntomas musculares, un aumento de la sensibilidad a los digitálicos y arritmias. Así, la evaluación de los niveles de potasio y de magnesio durante un tratamiento con diuréticos debería basarse preferentemente en determinaciones tisulares, siendo la biopsia muscular un método rápido y confiable que pone de manifiesto las situaciones de deficiencia.

Toda terapéutica de la hipertensión o del fallo cardíaco congestivo debe de considerar la replección de magnesio y de potasio en pacientes que ya están recibiendo tratamiento diurético. La combinación de 75 mg de triamterene y 50 mg de hidroclorotiazida ha demostrado mantener adecuadamente los niveles de potasio y de magnesio, a dosis convenientes.

Otros autores han investigado el efecto de la combinación de 5 mg de amiloride y 50 mg de hidroclorotiazida sobre los electrolitos plasmáticos y del músculo esquelético. Después de seis meses de tratamiento, estos enfermos mostraron un incremento significativo de los valores de magnesio y de potasio en el músculo esquelético,

junto con un descenso significativo de su presión arterial sistólica. Esta combinación farmacológica es capaz de conservar el equilibrio de potasio y magnesio en estos pacientes.

En algunas investigaciones se ha comprobado que la administración aislada de beta bloqueantes no afecta los niveles séricos de potasio o de magnesio, mientras que la asociación de betabloqueantes y clortalidona causa un descenso del potasio y del magnesio sérico. El alprenolol, un beta bloqueante no cardioselectivo, puede ser administrado a pacientes con cardiopatía isquémica sin el riesgo de inducir disturbios potencialmente cardiotóxicos en los niveles séricos de magnesio y de calcio. En algunos casos de hipertensión arterial, la hipopotasemia es debida a un hiperaldosteronismo secundario. El empleo de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es una medida terapéutica eficaz.

La contractilidad muscular depende de las acciones e interacciones de dos cationes divalentes, Ca^{2+} y Mg^{2+}. A diferencia de los antagonistas del calcio orgánicos, el Mg^{2+} (inorgánico) tiene estas mismas propiedades, pero de modo natural y fisiológico. De todos los calcioantagonistas examinados, solo el magnesio tiene la capacidad de inhibir el tono vascular miogénico, basal e inducido por hormonas, en todos los tipos de músculo liso vascular. Los resultados obtenidos con verapamil, nimodipina, nitrendipina y nisoldipina sugieren la heterogeneidad de canales del Ca^{2+} en los diferentes músculos lisos microvasculares. Unos operados por voltaje, y otros por receptor.

El Mg^{2+} podría actuar sobre los canales de membrana operados por voltaje, por receptor y por escape. Los bloqueantes orgánicos de los canales del calcio no tienen esta capacidad uniforme, en comparación con el Mg^{2+}. El Mg^{2+} parece pertenecer a una clase especial de calcioantagonista capaz de ejercer las siguientes funciones: a) bloquear la entrada de Ca^{2+}; b) reducir las resistencias vasculares periféricas y cerebrales; c) mitigar el vasoespasmo coronario, cerebral y periférico; y d) descender la presión arterial. A concentraciones micromolares (10-100 microM), el Mg^{2+} puede causar vasodilatación significativa de arteriolas y vénulas intactas en todas las regiones vasculares hasta ahora examinadas. Aunque el Mg^{2+} es de tres a

cinco veces menos potente que los bloqueantes orgánicos de los canales del Ca^{2+}, posee unas propiedades únicas y potencialmente útiles.

El magnesio y el verapamil tienen efectos similares sobre el sistema cardiovascular. Ambos agentes son útiles en el tratamiento de la hipertensión y la isquemia miocárdica. Se ha pensado que verapamil estimula el sistema de transporte de magnesio y la difusión de éste a la célula. Hay una supresión de la lenta corriente de entrada de calcio y de la rápida entrada de sodio en la célula, con un descenso en el transporte de calcio y de sodio. El verapamil posiblemente también influya en la corriente de salida de potasio y de magnesio, intracelular, que conllevaría una alteración de la forma y la duración del potencial de acción.

Magnesio y tratamiento no farmacológico de la HTA

Actualmente aumenta la tendencia de adoptar medidas no farmacológicas para el control de la hipertensión arterial, entre las que se incluyen cambios en la ingesta diaria de electrolitos: sodio, potasio, calcio y magnesio. La medicación podría ser eliminada o reducida en muchos casos, al corregir una serie de hábitos dietéticos inadecuados. La reducción de la ingesta de sodio es efectiva en aquella parte de la población que es sensible a la sal. Probablemente sea importante la proporción de sodio a potasio y, en muchas situaciones, resulte eficaz un aumento en la ingesta de potasio junto con un descenso de sodio. De forma preventiva puede ser beneficiosa una adecuada ingesta de calcio, y quizás de magnesio (las aguas duras reducirían la incidencia de hipertensión). Estudios en animales, y muy limitados en humanos, han informado sobre los efectos perjudiciales de ciertos metales pesados, tales como el plomo y el cadmio. La prevalencia de hipertensión y de angina de esfuerzo parece estar relacionada con la dureza de las aguas de bebida y con los niveles de calcio y de magnesio.

Magnesio y Metabolismo Lipídico

El déficit experimental de magnesio produce daños en la pared arterial, con pérdida del contenido celular de magnesio y potasio, e

incremento de calcio y sodio. Esto podría explicarse porque el magnesio es necesario para mantener un adecuado nivel celular de potasio. Experimentalmente se ha comprobado que la deficiencia de magnesio puede estar implicada en el desarrollo de las lesiones que caracterizan la enfermedad arteriosclerótica, contribuyendo la deficiencia de potasio a exacerbarlas. La deficiencia de magnesio da lugar a una calcificación vascular. Diversos experimentos revelan que la elastina es el lugar de comienzo de la calcificación de la pared vascular. La deficiencia grave de magnesio en ratas origina marcada hipertrigliceridemia, descenso en el porcentaje de colesterol vehiculizado por la HDL y reducción en la actividad de la LCAT. El descenso en el aclaramiento de los triglicéridos circulantes parece ser el mecanismo que más contribuye a la hiperlipemia. Así, la deficiencia de magnesio colabora en la acumulación vascular de lípidos.

Con la administración de suplementos orales de magnesio a pacientes con hipertensión arterial esencial no complicada, se puede descender la presión arterial, a través de la activación de la bomba de sodio, y reducir la concentración sérica de lípidos. En pacientes con cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio después de tres meses de tratamiento con magnesio administrado por vía oral, se ha observado un incremento de la relación apo A-I/apo B, causado por un descenso en la concentración de la apoproteína B. Los triglicéridos y la concentración de las lipoproteínas de muy baja densidad disminuyeron, encontrándose una tendencia hacia el ascenso de la HDL-col después del tratamiento. Estos hallazgos sostienen la hipótesis de que la deficiencia de magnesio puede estar implicada en la patogénesis de la cardiopatía isquémica. ALTURA y cols. han estuadiado las variaciones dietéticas de magnesio sobre el proceso aterogénico. Suplementos orales de magnesio, en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol, produjeron: a) descenso de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos, tanto en los animales normales como en los arterioscleróticos; y b) atenuación marcada de dicho proceso.

2. SELENIO

El selenio fue identificado por primera vez como un elemento por Berzelius en 1817. Sin embargo, transcurrieron 140 años hasta que

se reconoció su esencialidad biológica y más de 150 para obtener una evidencia inequívoca de dicha esencialidad, independientemente de su función como sustituto de la vitamina E. En 1973 fue establecido el papel fisiológico del selenio, cuando se descubrió como componente estructural esencial de la enzima glutation peroxidasa (GSH-Px). Todo esto indujo a pensar que dicho oligoelemento ejercería una función importante en los mecanismos celulares antioxidantes de defensa, la cual comprendía tanto la función del selenio como constituyente del enzima GSH-Px, como el papel complementario de la GSH-Px y la vitamina E. La investigación actual sobre este elemento abarca un amplio espectro, desde el efecto protector contra la toxicidad provocada por metales pesados, como los efectos paliativos en diversas patologías: neoplasias, artritis, hipertensión, enfermedad cardíaca y cataratas.

Los alimentos que proporcionan mayor cantidad de selenio en la dieta son: pescados, especialmente las quisquillas, carnes, productos lácteos y el grano de los cereales. El selenio también ha sido detectado en el aire urbano, presumiblemente a partir materiales que contienen sulfuro.

El principal factor que determina el contenido de selenio de los alimentos es su disponibilidad en el suelo donde dichos alimentos se producen. Otro determinante del contenido de selenio son las proteínas, pues este elemento se encuentra en la fracción proteica de los alimentos, de tal manera que los vegetales con bajo contenido en este principio inmediato, como frutas y verduras, son fuentes pobres de este oligoelemento. El contenido de selenio de los alimentos de origen animal no es tan variable como en los vegetales, en diferentes áreas geográficas. Esto se debe a que los animales, a diferencia de los vegetales, pueden retener selenio cuando su aporte alimentario es bajo, y excretarlo cuando está en exceso. Así, la carne y otros productos animales se consideran como alimentos cuyo contenido en selenio es prácticamente constante.

LEVANDER y MORRIS examinaron la ingesta y el balance de selenio en adultos norteamericanos. La ingesta media de selenio para hombres y mujeres fue de 1.14 mol (90 g) y 0.94 mol (74 g); y las pérdidas totales en orina y heces alcanzaron 1.04 mol (82 g) y 0.79

mol (62 g), respectivamente. Al ajustar el balance y la ingesta en función del peso corporal, las diferencias ligadas al sexo desaparecen y tanto hombres como mujeres precisan aproximadamente 0.013 mol (1 g) de selenio en la dieta por kilogramo de peso y día para mantener el balance.

Estos valores difieren ligeramentre de los referidos para mujeres jóvenes de Nueva Zelanda que precisan solamente 0.30 mol (24 g) de selenio al día para mantener el balance. Los menores requerimientos se deben probablemente al menor pool corporal total de selenio de estos habitantes, pues consumen dietas bajas de selenio toda su vida respecto los norteamericanos. Parece ser que los requerimientos humanos de selenio están en función de la historia previa de exposición dietética a dicho elemento.

Se ha estimado en personas que habitan en áreas deficientes en selenio (bajo contenido y/o disponibilidad del suelo) la ingesta mínima necesaria para prevenir las enfermedades causadas por su deficiencia. No se han encontrado signos de efectos adversos debidos a la falta de selenio en la población de aquel país que consume diariamente de 0.35 a 0.40 mol (28 a 32 g). De acuerdo con los investigadores de Nueva Zelanda, una ingesta de 0.25 mol/día (20 g/día), representa un requerimiento mínimo para las personas que habitan en este país.

En resumen, la ingesta dietética de selenio tiene una amplia gama mundial. Las poblaciones con ingestas diarias de 28 a 325 g subsisten sin presentar ninguna evidencia clara de deficiencia o toxicidad de este elemento. La enfermedad de KESHAN parece estar asociada con una ingesta de selenio diaria inferior a 30 g.

La mayoría de los compuestos de selenio se absorben eficazmente en el duodeno y yeyuno proximal, lo que sugiere que el organismo humano carece de un sistema capaz de limitar la absorción de estos compuestos. El selenio absorbido es rápidamente captado por el hígado y los eritrocitos, y devuelto al plasma en forma metabolizada. Los eritrocitos tienen una función específica en el metabolismo del selenito, reduciéndolo a una forma la cual, después de la extrusión, es capaz de ligarse a proteínas plasmáticas. Hasta ahora, no

ha sido identificada una proteína específica transportadora en plasma.

De forma simplificada, el metabolismo del selenio puede describirse así: selenito, selenato y selenoaminoácidos (selenocistina, selenocisteína y selenometionina) son reducidos vía enzimática (glutation reductasa) y no enzimática, y convertidos a selenuro: HSe^-. Este último, así como otros derivados intermedios tales como selenotrisulfuros, son precursores de las formas de selenio biológicamente activas. Se ha propuesto una incorporación directa de selenoaminoácidos a péptidos por medio de un tRNA específico.

El metabolismo ulterior del selenuro por la metiltransferasas conduce a la síntesis de dimetilselenuro y del ión trimetilselenuro. En condiciones fisiológicas, este último derivado es el mayor producto de excreción del selenio en heces y orina. También acontece una excreción despreciable de dimetilselenuro en el sudor (menos del 5%) y en el aliento (menos del 1%).

Con la ingesta diaria de 0.32-3.00 mol (25-235 g), la excreción urinaria representa del 55 al 60% de las pérdidas totales. En condiciones de exposición alta o tóxica, la excreción por el sudor y el aliento llega a ser más importante. Algunos estudios con isótopos han demostrado que una parte del selenio recientemente absorbido es rápidamente eliminado en la orina (2 a 5 horas después de la ingestión). Además, los niveles de selenio en orina aumentan rápidamente, con valores que exceden a los observados en el plasma, indicando una excreción preferente de la dosis absorbida antes de que esta sea incorporada al pool plasmático. De esto se deduce que la eliminación por vía renal es una característica muy importante de la homeostasis. El contenido corporal varía de unas latitudes a otras. STEWART y cols. establecieron los valores de 0.05 a 0.13 mmol (4 a 10 mg) para los habitantes de Nueva Zelanda. En muestras de necropsia SCHROEDER y cols. estimaron un pool corporal de 0.17 a 0.25 mmol (13 a 20 mg) para la población americana. JANGHORBANI y cols. establecieron los siguientes valores n mol (g): plasma, 4.38 (345); hígado 12.34 (972); bazo, 0.77 (61); páncreas, 0.38 (30); riñón, 4.29 (338); agua extracelular, 26.58 (2093); músculo esquelético, 85.34 (6720); y hueso, 53.34 (4200).

El selenio ejerce importantes funciones en el organismo. Además de ser un componente estructural del enzima GSH-Px, puede interaccionar con metales pesados e intervenir en el metabolismo hepático de compuestos extraños, siendo requerido para el proceso de espermatogénesis normal.El papel biológico es atribuído a su incorporación en la seleno-cisteína en cada uno de los cuatro lugares catalíticos del enzima glutation peroxidasa. Este enzima utiliza glutation para reducir hidroperóxidos orgánicos y proteger a los lípidos de membrana, y posiblemente a proteínas y ácidos nucleicos, contra el daño oxidativo. También es componente de la hemo oxidasa. La actividad antioxidante de las enzimas que contienen selenio sugiere una estrecha relación con la vitamina E. La GSH-Px cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), protegiendo de este modo a la hemoglobina de los eritrocitos del agotamiento oxidativo. La catalasa, la otra enzima activa en la detoxificación del H_2O_2, no compite realmente con la GSH-Px, debido a su distinta localización celular. Además, a diferencia de la GSH-Px, la catalasa es incapaz de reducir hidroperóxidos orgánicos (lípidos). Algunas de las glutation-S-transferasas muestran una actividad GSH-Px no seleno dependiente, siendo capaces en algunas células (no en la sangre) de reducir hidroperóxidos orgánicos pero no H_2O_2. Un aumento compensador de la actividad de esta GSH-Px no seleno dependiente se asocia con un descenso de la actividad de la GSH-Px resultante de una deficiencia de selenio. La ingesta de selenio no es el único factor que regula la actividad de la GSH-Px, pues ha sido demostrada la influencia de otros factores fisiológicos, patológicos, ambientales y dietéticos (naturaleza de los lípidos de la dieta, status de vitamina E). La deficiencia de selenio produce un descenso de la actividad de la GSH-Px en numerosos tejidos, lo que conduce a un daño celular característico: peroxidación de las membranas y de otros componentes sensibles a la oxidación. Esto proporciona una explicación a muchas de las manifestaciones de la deficiencia de selenio tales como hemólisis, necrosis hepática, degeneración pancreática, cataratas y descenso de las respuestas inflamatoria e inmune.

El selenio puede interactuar en el organismo con distintos metales pesados: arsénico, cadmio, mercurio, cobre, plata y plomo. En animales se ha demostrado que puede prevenir el daño testicular y otros efectos tóxicos inducidos por el cadmio, así como las lesiones causadas a nivel renal y cerebral por el mercurio orgánico e inor-

gánico. El selenio tiene un efecto moderado o pequeño contra la necrosis hepática o la diátesis exudativa inducida por sales de plata y contra los efectos tóxicos del plomo sobre las células rojas sanguíneas. Es posible que una reacción directa entre el metal y la forma selenuro del selenio conduzca, in vivo, a la formación de selenuro insoluble o estable con Hg^{2+}, Cd^{2+}, Pb^{2+}, Ag^{+} y $Hg(CH_3)_2$.

Deficiencia de Selenio

El déficit de selenio puede deberse a ingesta inadecuada del mismo o a trastornos digestivos:

Ingesta inadecuada

Se ha observado en las siguientes situaciones:

a) Poblaciones residentes en áreas con bajo contenido y disponibilidad de selenio en el terreno y en los alimentos tales como algunas zonas de China, Nueva Zelanda, Finlandia, Suiza y Dinamarca. Para prevenir esta deficiencia se podrían aportar suplementos, por adición de selenio a los alimentos animales o a los fertilizantes.

b) Recién nacidos prematuros y aquellos alimentados con fórmulas lácteas comercializadas no suplementadas con este oligoelemento. Los niños con errores innatos del metabolismo, como fenilcetonuria, requieren dietas que excluyen los alimentos proteicos usuales.

c) Los vegetarianos tienen una menor ingesta de selenio en su dieta, aunque en los lactovegetarianos esta es mayor.

d) Se ha observado una deficiencia de selenio en niños con malnutrición proteico-energética, y también asociada a enfermedades tales como anemia hemolítica. Suelen estar malnutridos los pacientes con cáncer, personas de mayor edad y los consumidores de alcohol.

e) Pacientes con nutrición parenteral total (NPT), pues estos fluidos contienen cantidades insignificantes de selenio. Se aconseja una suplementación sistemática en los pacientes sometidos durante más de 20 ó 30 días a NPT. En adultos se recomienda el aporte diario de 0.50-1.90 mol (40-150 g) por vía intravenosa o, si es posible, oral. En deplecciones graves se pueden administrar diariamente 2.53-11.40 mol (200-900 g) durante algunas semanas. Para niños entre 6 meses y 6 años se aconseja el aporte intravenoso de 0.018 mol (1.4 g) de selenio/Kg/día u oral de 0.022 mol (1.7 g) de selenio/Kg/día. Algunos autores han encontrado una mayor retención de selenio administrado como selenometionina que como selenito sódico.

Trastornos digestivos

En alcohólicos con y sin cirrosis hepática se ha observado un estado deficiente de selenio como consecuencia del deterioro de la función de este órgano. La misma hipótesis ha sido propuesta para pacientes con cirrosis biliar primaria. La malabsorción o las pérdidas gastrointestinales aumentadas pueden ser las responsables del status de selenio marginal en pacientes con fibrosis quística, síndrome de Down y enfermedad celíaca.

Manifestaciones clínicas

Se ha podido constatar una deficiencia sérica de selenio en diversas enfermedades:

a) Enfermedad de Keshan. Se trata de cardiomiopatía congestiva fatal que se caracteriza por insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, arritmia y alteraciones electrocardiográficas. Afecta a niños y a mujeres jóvenes que habitan en algunas regiones de China donde el contenido de selenio y la disponibilidad de los terrenos es muy pobre. Presentan una reducida ingesta diaria de selenio en la dieta, de 0.03 a 0.25 mol, o de 2 a 20 g. La enfermedad fue prácticamente erradicada con la administración a niños de tabletas que contenían selenito de sodio (1.9-3.8 mol = 150-300 g de selenio por semana).

b) Enfermedad de Kaschin-Beck. Es una osteoartropatía endémica del Este de Siberia, Corea del Norte y de algunas zonas de China. Afecta primariamente al cartílago epifisario, cartílago articular y epífisis de crecimiento. Los huesos largos y el cartílago muestra atrofia y necrosis.

c) Distrofia miotónica. La concentración sérica de selenio en los pacientes con esta enfermedad desciende paralelamente con la progresión de la enfermedad. Se ha podido comprobar que pacientes tratados durante dos años con selenio y vitamina E mostraron una importante mejoría subjetiva y objetivamente, con aumento de la fuerza muscular y regresión de los hallazgos patológicos electromiográficos.

d) En la distrofia muscular de Duchenne se ha podido demostrar un aumento de la peroxidación lipídica y eliminación incrementada de selenio.

e) Alteraciones hematológicas. FONDU y cols. sugieren que la deficiencia de selenio puede jugar un importante papel en la patogénesis de la anemia hemolítica de la malnutrición proteico-energética en Kivu. Los bajos niveles de selenio de estos niños, probablemente debidos a una reducida ingesta de proteínas, y el descenso de la actividad de la GSH-Px pueden ser los responsables del proceso hemolítico. La GSH-Px plaquetaria tiene una función general en la protección contra el daño oxidativo, y otra función específica en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales. Un descenso de su actividad puede afectar a la agregación plaquetaria in vivo, lo que sugiere que esta deficiencia podría jugar algun papel en las enfermedades cardiovasculares. Una deficiencia de GSH-Px plaquetaria ha sido hallada en pacientes con tromboastenia de Glanzmann.

La GSH-Px leucocitaria no solo es importante para la supervivencia de células fagocíticas, sino que también está involucrada en la actividad fagocítica. La deficiencia de GSH-PX se asocia con defectos de la actividad microbicida de células fagocíticas en animales con bajos niveles de selenio. Esto mismo se ha podido observar en algunos pacientes con enfermedad

granulomatosa crónica, una rara enfermedad hereditaria caracterizada por capacidad microbicida disminuída de los polimorfonucleares neutrófilos, y en algunos otros susceptibilidad a la infección.

f) Enfermedades neurológicas degenerativas. En la lipofuscinosis neuronal ceroidea se han descrito bajas concentraciones de selenio en el plasma, comprobándose una mejoría de muchos de los síntomas de la enfermedad tras la suplementación con selenito de sodio y vitamina E. La aceleración de los procesos oxidativos del síndrome de Down es sugerida por los signos clínicos y bioquímicos de un rápido envejecimiento y de una demencia temprana con degeneración cerebral similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. La terapia antioxidante ha sido propuesta para aliviar los signos de otras enfermedades degenerativas, a menudo asociadas con bajos niveles de selenio, tales como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson.

g) Neoplasias. El déficit de selenio ha sido implicado en la patogénesis de ciertas afecciones malignas. Como el selenio es un componente del enzima GSH-Px, la cual protege a las células contra el daño oxidativo de las células, este oligoelemento podría ejercer un efecto anticancerígeno. La vitamina E también posee una actividad antioxidante y puede proteger a las grasas poliinsaturadas del daño oxidativo. Willett y cols. encontraron una fuerte asociación entre los bajos niveles de selenio y procesos cancerígenos a nivel gastrointestinal y prostático.

Los datos del estudio de SALONEN y cols. sugieren que: a) la deficiencia dietética de selenio se asocia con un riesgo incrementado de cáncer; b) la baja ingesta de vitamina E puede intensificar este efecto; y c) el descenso en la ingesta de vitamina o provitamina A contribuye al riesgo de cáncer de pulmón entre los hombres fumadores con una baja ingesta de selenio. Miyamoto y cols. encuentran niveles séricos de selenio y de vitamina E significativamente menores en pacientes con cáncer de pulmón que en controles, sugiriendo que hay un factor familiar en los niveles séricos de selenio y de vitamina

E en pacientes con cáncer de pulmón. En este sentido, parece ser que la ingesta elevada de vitamina E protege contra el cáncer.

h) Enfermedades hepáticas. Tanner y cols., al medir los niveles séricos de selenio y de vitamina E en sujetos con enfermedad hepática alcohólica establecida, en alcohólicos y en controles, encontraron un descenso significativo tanto del selenio en suero como de la vitamina E en el grupo de alcohólicos, con reducción más marcada del selenio en aquellos que tenían enfermedad hepática. Los niveles séricos de selenio se correlacionaron estrechamente con el estado nutricional, sin hallar cambios en la actividad de la GSH-Px sérica. La actividad de la enfermedad hepática, evaluada por las transaminasas, fue más anormal en los sujetos que padecían una deficiencia combinada de vitamina E y de selenio, comparada con aquellos que tenían niveles normales o una deficiencia aislada. La peroxidación de lípidos séricos fue elevada en los que sufrían una deficiencia combinada, y los valores se correlacionaron significativamente y de modo positivo con las transaminasas séricas.

El abuso del alcohol puede conducir a una lipoperoxidación, lo cual contribuye significativamente a la hepatotoxicidad. Este mecanismo puede explicar el efecto protector de los precursores del glutation y alfa-tocoferol (vitamina E) en estudios animales. La formación de radicales de oxígeno y de lipoperóxidos podrían ser los agentes mediadores de la toxicidad durante el desarrollo de la cirrosis hepática alcohólica. Estos radicales son capaces de deprimir la síntesis proteica, incluyendo la de selenoproteínas, incrementando el agotamiento de la GSH-Px y de la vitamina E. Sin embargo, aún está poco claro si los bajos niveles séricos de selenio observados en la cirrosis alcohólica aceleran la enfermedad hepática y/o predisponen al desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Los niveles sanguíneos de selenio están disminuidos en alcohólicos, incluso en ausencia de enfermedad hepática avanzada o malnutrición. Estas anormalidades son más acentuadas en presencia de enfermedad hepática grave y se correlacionan directamente con la albúmina e inversamente con la bilirrubina.

Exceso de Selenio

Los síntomas derivados de la selenosis crónica ocurren si las concentraciones de selenio en los alimentos son aproximadamente 10 a 200 veces superiores a los niveles normales. Se ha propuesto una ingesta diaria máxima aceptable de selenio de 6.35 mol (500 g) para la protección de la salud humana. La exposición industrial a hidróxido de selenuro, que ocurre como resultado de una reacción de ácido o agua con el metal selenuro, produce aliento con olor a ajo, náuseas, vértigo y lasitud. También puede ocurrir una irritación nasal y ocular. El envenenamiento agudo por selenio trae consigo efectos sobre el sistema nervioso central, que incluyen nerviosismo, somnolencia y, a veces, convulsiones. Los síntomas de la inhalación crónica son: palidez, alteraciones gastrointestinales, nerviosismo, aliento con olor a ajo, daño hepático y esplénico, anemia, irritación de mucosas y dolor lumbar.

Selenio y Sistema Cardiovascular

SALONEN y cols. investigaron la asociación entre los niveles de selenio sérico y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria aguda, así como el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal. Examinaron una población del Este de Finlandia, un área con una mortalidad por enfermedad cardiovascular excepcionalmente alta. El grupo en estudio estuvo representado por personas de 35-59 años que habían muerto de enfermedad coronaria u otra enfermedad cardiovascular o tuvieron infarto de miocardio no fatal, durante un seguimiento de siete años. La concentración media de selenio sérico para todos los casos fue de 51.8 g/l, y para los controles de 55.3 g/l ($p<0.01$). El selenio sérico menor de 45 g/l estuvo asociado con un riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria de 2.9, un riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular de 2.2, y un riesgo relativo de infarto de miocardio fatal y no fatal de 2.1.

Los resultados obtenidos por estos autores deben de ser interpretados con cautela. En primer lugar, la aparente asociación entre el riesgo cardiovascular con los bajos niveles de selenio séricos bien puede ser falsa y reflejar una asociación entre la ingesta dietética

de selenio y factores más directamente relacionados con el desarrollo de enfermedad coronaria. Por ejemplo, ha sido comunicada la asociación entre la ingesta de diversos elementos traza y vitaminas y el contenido de grasas de la dieta. Así, unos bajos niveles séricos de selenio pueden ser solamente un marcador de una alta ingesta de grasas saturadas o de una baja ingesta de ácidos grasos esenciales poliinsaturados, siendo la grasa de la dieta un factor directamente responsable de la arteriosclerosis. En segundo lugar, las concentraciones séricas de las muestras obtenidas en las medidas iniciales no son necesariamente representativas de los niveles medios a lo largo del período de seguimiento, pues el nivel plasmático de este elemento refleja el balance de selenio a corto plazo, de días o semanas. Esto es importante, pues en Finlandia la ingesta de selenio varía de un año a otro en función de la proporción de grano importado (con alto contenido en selenio) al doméstico (pobre en selenio) en la dieta. La ingesta de selenio fue relativamente baja durante el período de seguimiento de este estudio. La asociación entre el bajo selenio sérico y enfermedad isquémica cardíaca es significativa probablemente solo para poblaciones que residen en áreas tales como Finlandia donde la ingesta de selenio es excepcionalmente baja.

Se desconoce sobre si la deficiencia de selenio pueda acelerar el proceso arteriosclerótico. La dieta con restricción en selenio reduce la GSH-Px en suero, glóbulos rojos y trombocitos tanto en el hombre como en animales de laboratorio. Teóricamente la disminución en la capacidad de peroxidación podría llevar a una acumulación de peróxidos de lípidos con el consiguiente daño a varios tejidos, incluyendo el endotelio arterial. Además, la GSH-Px juega un papel en la metabolismo de las prostaglandinas. Hay evidencias preliminares de que la deficiencia de selenio influye en la actividad de la lipooxigenasa plaquetaria y posiblemente en la ciclooxigenasa, con un incremento de la agregación plaquetaria.

En el estudio longitudinal caso-control de 33 pacientes con uno o más factores de riesgo de enfermedad coronaria cardíaca y 64 controles realizado por MIETTINEN y cols., se comprobó que las concentraciones séricas de selenio en el rango comprendido entre 0.63-1.33

mol (50-105 g/l) no se asociaban con el desarrollo de manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria durante un seguimiento de cinco a siete años.

En relación al tratamiento farmacológico basado en los diuréticos, Verho y cols. estudiaron en pacientes con hipertensión arterial esencial moderada los efectos de 6 mg de piretanide (una o dos veces al día) sobre los niveles séricos de selenio, en comparación con los que producían 50 mg de hidroclorotiazida más 5 mg de amiloride, antes del tratamiento y después de seis y doce semanas del mismo. Los niveles séricos de selenio por encima de un período de tratamiento de 12 semanas permanecieron inalterados en todos los grupos de estudio, indicando que la homeostasis del selenio no sufre alteraciones, en un intervalo de tres meses, ya sea con piretanide o bien con la combinación de un diurético tiazídico y otro ahorrador de potasio.

Selenio y Metabolismo Lipídico

Se ha observado una correlación inversa y significativa entre los niveles plasmáticos de selenio y la gravedad de la arteriosclerosis coronaria. En el estudio longitudinal caso-control realizado por Miettinen y cols. pudo comprobarse que el contenido de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido eicosapentanoico, ésteres de colesterol séricos y fosfolípidos estaban relacionados positivamente con la concentración de selenio. Como el bajo contenido de ácidos grasos poliinsaturados es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, podría pensarse que el elevado riesgo coronario en sujetos con una pobre concentración de selenio sérica, menor de 0.57 mol (45 g/l), sería debida no a la deficiencia de selenio, sino a la coexistencia de bajas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados en suero.

Algunos trabajos han puesto de manifiesto que tras la suplementación con selenio durante dos semanas aumenta la actividad de la selenio GSH-Px (20%), la concentración de selenio (58%) y la de HDL-col sérica (43%).

3. CINC

El cinc es un metal blanco-azulado que en estado biológico se encuentra formando complejos con moléculas orgánicas, y solo una pequeña proporción en estado libre. Tiene una alta afinidad por los grupos sulfhidrilos, que son determinantes de la estructura proteica y de la actividad de las metaloenzimas. Fue al comienzo de la década de los 60 cuando en el ser humano se describieron los primeros casos de patología subyacente a un déficit de este metal.

Los alimentos con alto contenido proteico son ricos en cinc, a la inversa de lo que ocurre con los hidrocarbonados. De este modo, la mayor fuente dietética de este metal son los productos de origen animal, tales como la carne, las vísceras (sobre todo el hígado), la yema de huevo y, de manera muy particular, las ostras, que lo contienen en gran cantidad. Entre los vegetales destacan los cereales, las legumbres secas, las nueces, el cacao y las especias. Las variaciones en el contenido de los alimentos se deben a diferencias en la capacidad de almacenamiento de las plantas, a la composición del suelo y de los fertilizantes y al distinto contenido en la dieta animal.

El déficit de cinc puede aparecer en plantas que crecen en suelos ricos en cinc, pero que tienen el ión inmovilizado formando complejos con elementos orgánicos. El contenido de cinc en los animales depende directamente de las plantas de las que se alimentan. La presencia en el agua de conducción pública en ciudades se valora de 0.1 a 0.2 mg/l, valor influido por el tipo de red de distribución y velocidad de flujo; las aguas retenidas en tuberías suelen tener una mayor concentración. La presencia de este elemento en el aire es habitualmente de 0.3 g/m3.

Las necesidades dietéticas no se han llegado a definir bien, y las estimaciones al respecto poseen un valor de aproximación, pues dichas necesidades varían según el peso, la edad y, especialmente, la biodisponibilidad del metal según la fuente de origen o componentes de la dieta. En 1980, The National Academy of Sciences recomendó la siguiente ingesta dietética diaria de cinc: lactantes (hasta los 12 meses), de 3 a 5 mg; niños de 1 a 10 años, 10 mg;

adolescentes y adultos, 15 mg; mujeres gestantes, 20 mg; mujeres lactantes, 25 mg.

Del 20-30% se absorbe en intestino delgado, principalmente en el duodeno e íleon, por un proceso aún poco conocido. En el hombre se ha comprobado que utilizando soluciones acuosas de sales estables de cinc, a las dos horas de ingestión se alcanzan los niveles máximos en plasma, y se tardan tres cuando se suministran otros preparados.

Parece que en el mecanismo de absorción interviene un ligante de débil peso molecular o "zinc-binding-ligand" (ZBL), segregado por el páncreas, presente en la leche materna. Esto explica la eficacia terapéutica de la lactancia materna en la acrodermatitis enteropática. La naturaleza exacta de esta sustancia no se conoce, pudiéndose tratar de ácido picolínico o de un citrato o de una prostaglandina E_2, al comprobarse que la indometacina disminuye la absorción.

La secuencia de absorción se puede resumir de la siguiente manera: 1) secreción pancreática del ligando a la luz intestinal; 2) unión cinc-ligando; 3) complejo cinc-ligando transportado por las microvellosidades al enterocito; 4) transferencia en el enterocito del complejo a los sitios de unión de la membrana basal lateral; 5) la albúmina no unida al metal interacciona con la membrana y recoge el cinc de los receptores de la membrana. Un exceso de cinc en la dieta promueve que el cinc del enterocito forme uniones con las proteínas de la célula (metalotioneína de la célula intestinal) quedando de esta manera "secuestrado" e impidiendo su unión con la albúmina plasmática, para ser eliminado con las heces por descamación del enterocito.

Se conocen diversos factores que afectan la absorción intestinal: a) el contenido en la dieta, (el aprovechamiento del cinc radiactivo aumenta cuando la alimentación es pobre en este elemento y viceversa); b) la forma química del cinc ingerido (óxidos, sulfatos y carbonatos se absorben sin dificultad, al igual que el cinc metal, mientras que el sulfito o la mezcla de óxidos de cinc, hierro y manganeso son prácticamente inabsorbibles); c) el contenido en la mucosa intestinal.

Existe una inhibición competitiva de absorción entre el cinc y el cobre, así como entre el cinc y el cadmio. También existe interacción competitiva entre el cinc inorgánico y el hierro no hemo, no ocurriendo esto cuando el hierro es de tipo hemo y el cinc está en forma orgánica. El magnesio no tiene efecto sobre su absorción, mientras que el estaño la limitaría, como el calcio. Los filatos y las fibras reducen su absorción, como también lo hace una alimentación a base de soja. Por este motivo, el cinc de los alimentos vegetales es más difícilmente absorbible, puesto que son ricos en filatos, calcio, hemicelulosa y diversos complejos de aminoácidos e hidratos de carbono, factores todos ellos que reducen la biodisponibilidad del cinc, e incluso se potencian entre ellos. Existen evidencias de que sustancias de bajo peso molecular capaces de unirse al zinc facilitan la absorción del metal. Entre estos ligandos se encuentran el ácido cítrico picolínico,aminoácidos y prostaglandinas E_2 y F_2, etc..

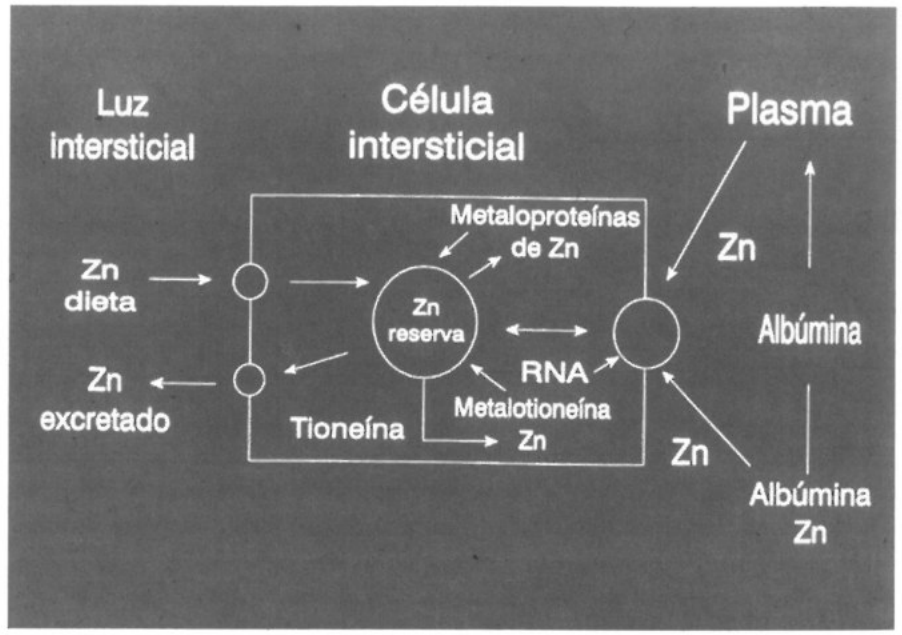


Figura 14. Mecanismo de absorción del cinc.

Se excreta fundamentalmente por las heces. La mayor parte corresponde al dietético nó absorbido, y una pequeña cantidad (1-2 mg/día) de origen endógeno, procede del jugo pancreático, bilis, y jugo gástrico prin-cipalmente. La eliminación urinaria oscila entre 0.1 y 0.7 mg/día, cantidades que son muy constantes y que no se modifican significativamente con las variaciones del ingreso dietético. Esto hace suponer que el riñón tiene una capacidad limitada de excreción, y solo la acción de ciertas sustancias quelantes y situaciones patológicas varían significativamente la cincuria. Por el sudor se pueden eliminar cantidades próximas a 0.5 mg/día, cifras que aumentan en climas cálidos. Otras vías de excreción menos importantes son la saliva, donde se han hallado concentraciones de 8mc g/dl, y el semen, con valores entre 100 y 200 ppm.

El cinc es uno de los elementos traza más abundantes en el organismo. En un hombre sano de 70 Kg de peso se estima que el contenido total oscila de 1.4 a 2.3 g, cantidad que representa aproximadamente la mitad del hierro, unas diez veces la del cobre, y más de cien veces la de manganeso. No se han detectado diferencias significativas en los niveles de cinc sérico en relación con la edad. El 98% del cinc total del organismo es intracelular, hallándose principalmente en el núcleo, las mitocondrias y la fracción sobrenadante. Aunque está ampliamente distribuído en el organismo, destacan por su elevado contenido la piel y las faneras, los ojos, los músculos, el hígado, el páncreas, los testículos, el riñón, las glándulas adrenales, los dientes, tejido óseo y la sangre.

Las concentraciones más altas se encuentran en los tejidos oculares y en la próstata (500 g/g). El hígado, el riñón, el músculo y el hueso contienen valores entre 141 y 245 g/g, el pelo contiene 172 g/g, y el pulmón, corazón y páncreas lo contienen entre 67 y 135 g/g.

En la sangre, el cinc se encuentra tanto en el plasma como en el suero, y en todos los elementos celulares. En el plasma se encuentra del 12 al 22% del cinc hemático total, mientras que en el suero hay un 16% más, debido a la desintegración plaquetaria, dilución plasmática y hemólisis. En el plasma se distribuye en un 50% unido a la albúmina, de 30 a 40% a alfa 2 macroglobulinas y en una pequeña cantidad con alfa 1 globulinas y aminoácidos. La concentración

plasmática es de 70 a 110 mcg/dl en los adultos y de 72 a 157 mcg/dl en el niño. Los hematíes contienen del 75 al 88% del cinc hemático total, unido en su mayor parte a la anhidrasa carbónica y, en pequeña cantidad y de manera muy laxa, a otras enzimas. El contenido de los hematíes del recién nacido es la cuarta parte que el de los adultos, por su bajo contenido en anhidrasa carbónica, no alcanzándose valores similares a los del adulto hasta los 12 años de edad. Los valores normales del adulto oscilan alrededor de 11 ± 1.3 g/10 células. Los leucocitos y las plaquetas representan el 3% y el 1% del contenido hemático, respectivamente.

En un trabajo previo determinamos los niveles de cinc sérico, por espectrofotometría de absorción atómica, en 1166 individuos adultos sanos, de 16 a 70 años, de diez regiones diferentes de la provincia de Granada. Los niveles de este metal oscilaron entre 80 y 130 mcg/dl, comprobando que existían diferencias de cinc sérico entre los individuos de distintas regiones, pero no en relación con la edad. En el estudio global los varones presentaban valores más altos que la mujeres. Sin embargo, este hallazgo no aparecía cuando se consideraban cada uno de los municipios por separado.

Se definen como metaloenzimas de cinc aquellas metalo-proteínas con actividad catalítica que contienen cantidades estequiométricas unidas firmemente a un locus activo. El cinc permanece unido a la proteina; cuando la unión es más débil se habla de complejo metaloenzimático, requiriéndose la presencia constante de cinc en el medio. En algunos enzimas, el papel del cinc no reside en la actividad catalítica, sino en su capacidad como mantenedor o estabilizador estructural, como regulador, o con ambas funciones.

Actualmente se conocen más de un centenar de metaloenzimas implicadas en el metabolismo energético e intermediario, en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteinas, en los procesos de biosíntesis de ácidos nucleicos y compuestos de tipo hemo, en el transporte de dióxido de carbono y en otras muchas reacciones, como la conversión de angiotensina. Entre ellas figuran la anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, alcohol deshidrogenasa, aldolasa, carboxipeptidasa A, B y C, piruvato carboxilasa, retineno reductasa, colagenasa, RNA y DNA polimerasas, D-lactato citocromo reductasa, fosfoglucomutasa, transcriptasa inversa, fosfolipasa C y enzima convertidora de angiotensina (ECA).

El cinc juega un papel muy importante en el metabolismo del DNA y RNA, lo que explica la influencia del ión en el crecimiento, en la síntesis proteica y en la cicatrización de las heridas, acelerando el estado de epitelización y aumentando el número de células que se reproducen en la capa epitelial. El efecto en el ciclo celular se atribuye a su papel esencial en la síntesis de DNA y RNA, concretamente en la incorporación de timidina al DNA y de uridina al RNA catalizada por las correspondientes DNA y RNA polimerasas. Otras muchas polimerasas de los ácidos nucleicos son metaloenzimas dependientes de cinc, por lo que este desempeña un importante papel en la biosíntesis y catabolismo del DNA y RNA. Se cree que el cinc es un activador de la enzima retineno reductasa necesaria para la visión.

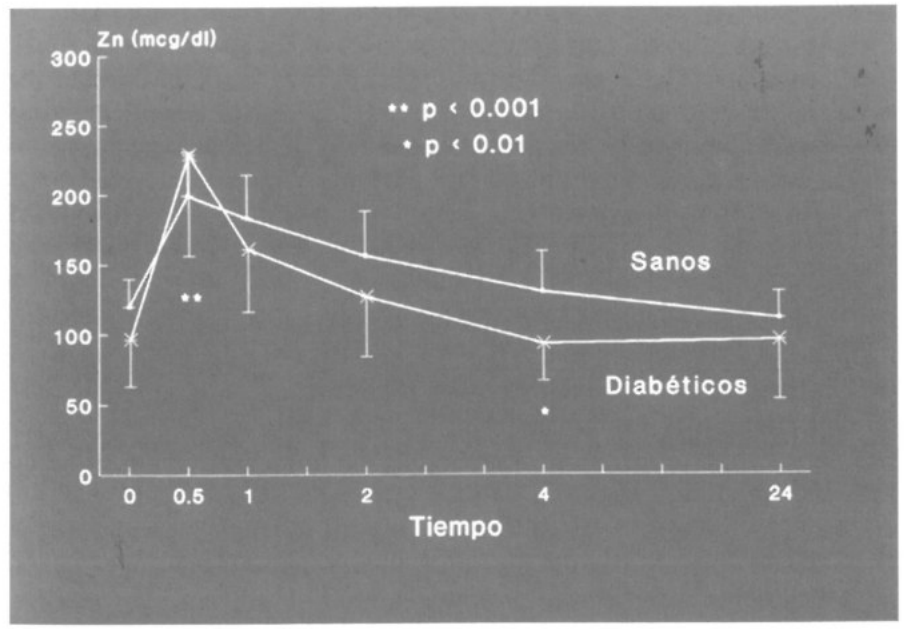


Figura 15. Curva de cinc en sujetos sanos y en diabéticos.

Además de intervenir en su síntesis, el cinc participa en la estabilidad macromolecular del DNA y ribosomas; interviene en la conservación y resistencia de la membrana celular, y posee un efecto estabilizador de las membranas lisosómicas.

El cinc juega un papel en la inmunidad celular, su carencia produce llegar a producir atrofia tímica y dismunución de la actividad T-helper, así mismo participa en el crecimiento linfocitarioo y en la actividad mitogénica de las células T. También ejerce un papel quimiotáctico en los polinucleares neutrófilos y en los monocitos. La concentración plasmática disminuye en los procesos infecciosos, y posiblemente intervenga en la percepción gustativa.

Además de lo expuesto, también está implicado en diversos procesos, como la carcinogénesis, arteriosclerosis y funcionamiento hormonal (gonadotropina, progesterona, testosterona, estrona y hormona adrenocorticotropa). Ejerce un efecto estabilizador sobre la insulina, pudiéndose provocar una diabetes artificial mediante la inyección de ditizona, que fija al zinc e interfiere en la estabilización de esta hormona. El cinc iónico parece tener un gran interés en el funcionamiento de la membrana sinovial. Tras los beneficiosos resultados obtenidos en la artritis reumatoide con la administración oral de sulfato de cinc, se postula que este pueda tener propiedades antiinflamatorias.

Deficiencia de Cinc

El déficit de cinc se acompaña de: descenso de la actividad de la fosfatasa alcalina y de la LDH en suero, de cinc urinario, plasmático, eritrocitario y leucocitario, y de disminución de la enzima timidinoquinasa en el tejido conectivo. Los cambios plasmáticos se correlacionan con el grado de restricción y/o suplementación de cinc. Los cambios intraeritrocitarios se producen lentamente. El ingreso dietético se refleja en el contenido de éste en el pelo, aunque las variaciones en su contenido no siempre son correlativas con el grado de deficiencia. Se estima como límite bajo de la normalidad la cifra de 70 mcg/dl, ya que por debajo de estos valores suelen existir manifestaciones clínicas. Aunque esta posibilidad analítica no debe de sustituir a la determinación plasmática, porque no siempre existe paralelismo entre la concentración plasmática del metal y su contenido en pelo, las concentraciones bajas de zinc en este último son altamente indicativas de la existencia de un defecto crónico del metal. La deficiencia de cinc es un síndrome bien caracterizado, entre cuyas causas destacan:

Ingesta inadecuada

Puede ser debida a malnutrición calórico-proteica o a un aumento de las necesidades, como ocurre en el embarazo y el crecimiento. También hay que destacar dentro de este apartado el uso de leches adaptadas para bebés que no contienen suficiente cantidad de cinc, y el déficit en pacientes sometidos a nutrición parenteral total prolongada (NPTP) en la que no se ha realizado un adecuado aporte.

Estados patológicos

Algunas enfermedades interfieren en el control homeostático del cinc, impidiendo su absorción o aumentando su eliminación. Esto se puede observar en la siguientes situaciones: a) alcoholismo crónico y cirrosis hepática, con un bajo contenido de cinc sérico y hepático e hipercincuria; b) anemia perniciosa, con hipercincuria; c) trastornos gastrointestinales, especialmente aquellos que cursan con síndrome de malabsorción de grasas y esteatorrea, con aumento de la excreción fecal; d) diabetes mellitus, con un aumento de la eliminación en orina; d) arteriosclerosis; e) psoriasis, ya que la pérdida de gran número de células epiteliales aumenta las necesidades corporales; f) traumatismos agudos y crónicos originados por accidentes graves, infecciones supurativas, enfermedades pulmonares, ciertos cánceres, infecciones entéricas, etc. La hipocincemia en estos casos se debe a pérdidas por orina, drenajes, diarreas, sudor y un menor aporte dietético debido a la anorexia; g) causas yatrogénicas: tratamiento con penicilamina en pacientes con enfermedad de Wilson.

Errores genéticos hereditarios

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que cursa con deficiencia de cinc, debida probablemente a un defecto congénito de la absorción intestinal de este elemento. Se trataría de una anomalía de producción de ZBL.

Manifestaciones clínicas

El déficit se puede manifestar clínicamente por retraso del crecimiento, hipogonadismo masculino, pérdida de peso, anorexia, depresión, irritabilidad, hipogeusia, hiposmia, adaptación patológica a la oscuridad, alopecia, dermatitis exfoliativa distal y periorificial, anemia, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, etc..

La forma de presentación clínica de este síndrome varía según el momento de la vida. Los primeros indicios sobre la deficiencia de cinc son de Ananda PRASAD, 1961 y 1963, en adolescentes iraníes y egipcios, cuya dieta consistía fundamentalmente en el consumo de alimentos de origen vegetal pobres en cinc; además, las altas temperaturas favorecían en estos individuos elevadas pérdidas metálicas por el sudor. En ambas poblaciones se observaron síntomas por enanismo, hipogonadismo, anemia, hepatoesplenomegalia y otras anomalías endocrinas, como hipogeusia e hiposmia.

Cuando el déficit se presenta fuera de la etapa del desarrollo, las manifestaciones son variables. Unas veces aparece en forma de alteraciones de los sentidos, anorexia y depresión; otras veces con un cuadro en el que predominan las lesiones cutáneas de tipo maculopustuloso con tendencia a la rápida diseminación y fácil infección, que aparecen alrededor de la boca, nariz, ano, genitales, ingles y dedos. La intoxicación por ingesta excesiva es poco frecuente. Algunos pacientes presentan molestias gastrointestinales y diarrea después de ingerir bebidas almacenadas en utensilios galvanizados.

Cinc y Sistema Cardiovascular

El papel del cinc en la arteriosclerosis en controvertido, y las opiniones de los distintos autores al respecto son discordantes. Inicialmente se afirmó que los niveles de cinc en plasma estaban descendidos, y que dosis terapéuticas podrían ser beneficiosas. Tras la administración oral de sulfato de cinc durante 29 meses a enfermos con arteriosclerosis avanzada, estos mostraron una clara mejoría clínica y algunos volvieron a realizar sus actividades normales. El cinc podría incrementar el volumen sanguíneo de los vasos dañados

que tienen un riego arterial restringido. Por otra parte, se pensó que bajas concentraciones en plasma podrían causar arteriosclerosis en los vasos con microtraumas.

En los últimos años se ha tendido a demostrar el efecto contrario. La idea de que la ingesta de cinc juega un importante papel sobre el metabolismo de las lipoproteínas fue originalmente emitida por Klevay[8], quien sugirió que un consumo excesivo, con un aumento en la relación Zn/Cu en la dieta, causaba hipercolesterolemia, incremento de arteriosclerosis. En el infarto de miocardio, y en el estrés agudo, desciende el cinc plasmático entre las 24-48 horas, y se eleva gradualmente a medida que el paciente mejora. Este descenso guarda un buen índice de correlación con el aumento de la CPK, y como esta refleja el tamaño de la zona de necrosis, el descenso sérico de cinc se relaciona indirectamente con la extensión de la zona del infarto. Este descenso es mayor en los pacientes con hipertensión arterial, ya que en situación de hipoxia el miocardio de los hipertensos estaría más expuesto a una necrosis más extensa que los normotensos, por el aumento de trabajo y necesidades de oxígeno impuestas por la HTA a la fibra miocárdica. También existe una relación, en este caso negativa, entre el descenso de cinc sérico y el incremento de la GOT.

Cinc e Hipertensión Arterial

Se han descrito trastornos del metabolismo del cinc asociados a la hipertensión arterial debidos al déficit o al aumento, según qué autores, de los niveles sanguíneos del metal. Algunos estudios epidemiológicos sustentan la idea de que los factores nutricionales, descenso en el contenido de cinc en la dieta, pueden contribuir al aumento en la prevalencia de la hipertensión arterial

LAZEBNIK y cols. afirman que la deficiencia de cinc puede estar implicada en la hipertensión arterial durante el embarazo. Las parturientas con toxemia preeclámpsica presentaban unos niveles plasmáticos 19% más bajo que los controles. El cinc es un micronutriente esencial que compite con el cadmio en diversos procesos bioquímicos. Los estados de deficiencia, como ocurre en las embarazadas que consumen una dieta pobre en proteínas, favorecen la

toxicidad del cadmio, metal incriminado en la etiología de la hipertensión arterial esencial.

En adultos hipertensos, respecto a controles sanos, hay: a) niveles mayores de cadmio en sangre total (CdT) e inferiores de cinc plasmático (ZnP), y un aumento de la relación CdT/ZnP; b) una correlación negativa entre CdT y ZnP, y entre los valores de presión arterial (sistólica y diastólica) y el cinc plasmático; c) concordancia entre las cifras tensionales y el CdT, y, por consiguiente, con la relación CdT/ZnP.

SALTMAN, al estudiar el papel que el cinc puede tener en la fisiopatología de la hipertensión arterial, hace una relación de posibles mecanismos etiopatogénicos: el descenso de cinc produce hipogeusia, lo que llevaría a una mayor ingesta de sal, conduciendo indirectamente a hipertensión arterial. También es posible que el cinc bloquee el efecto nocivo del cadmio por un mecanismo competitivo con él, protegiendo así frente a la HTA inducida por este último elemento, efecto que desaparecería al disminuir el cinc sérico.

VIVOLI y cols., también relacionan el descenso de cinc con la hipertensión arterial. Estudian los niveles de cinc y la actividad de enzimas cinc-dependientes, como la fosfatasa alcalina y la LDH, y encuentran un descenso de estas en pacientes hipertensos comparado con controles, así como una relación negativa significativa de tales enzimas con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica.

Cinc y fármacos Antihipertensivos

VERHO y cols. han comprobado en pacientes con HTA moderada, que después de tres meses de tratamiento con 6 mg de piretanida, ó 50 mg de hidroclorotiazida más 5 mg de amiloride no se producían cambios en los niveles séricos de cinc. Para MOUNTOKALAKIS y cols., el tratamiento crónico con diuréticos puede inducir una deficiencia de cinc a través de un aumento de su excreción urinaria. Este hecho ha sido confirmado por GOLIK y cols. en pacientes con hipertensión arterial esencial tratados con hidroclorotiazida solamente o con hidroclorotiazida más amiloride, sin mostrar este último un efecto

ahorrador de cinc en la dosis utilizada. Los diuréticos, al aumentar la excreción urinaria de cinc, pueden tener un efecto indirecto sobre la enzima convertidora de angiotensina, causando un descenso de su actividad, pues la ECA o kininasa II es una metaloenzima dependiente del cinc. El cinc es el único metal presente en la estructura molecular de la ECA, enzima de conversión de la angiotensina I a angiotensina II, estimulante de la conversión de aldosterona. Experimentalmente, en ratas se ha comprobado que la deprivación de cinc desciende la concentración del metal en plasma, la actividad de la ECA plasmática y testicular, y la presión arterial. Existe una relación positiva directa entre los niveles de cinc y la actividad de la ECA en plasma.

Captopril puede producir ocasionalmente trastornos gustativos olfatorios que han sido atribuidos a su estructura química. También se ha sugerido la existencia de un nexo de unión entre disgeusia IECA e hipocincemia. En el estudio realizado por Neil-Dwyer y cols. no se comprobó que lisinopril ni captopril, a dosis terapéuticas, producjeran alteraciones significativas en los órganos de los sentidos, ni que estos pudieran correlacionarse con las concentraciones de cinc plasmático o intraeritrocitario. Para otros autores, las anormalidades del gusto producidas por captopril pueden estar relacionadas con cambios en el metabolismo del cinc producidos por el fármaco, sobre todo en pacientes con tratamiento a dosis altas y a largo plazo.

Algunos estudios indican que la deplección de cinc es una consecuencia improbable de la larga exposición al captopril, al menos en las dosis comunmente utilizadas para el tratamiento de la HTA. Sin embargo, Golik y cols. comprueban que tanto captopril como enalapril inducen pérdidas renales de cinc, mayores en pacientes que reciben captopril, y que la administración de este último fármaco durante tres meses o más genera una deplección intraeritrocitaria.

La administración de altas dosis de cinc, superiores a 160 mg al día, provoca un descenso de HDL-col, cosa que no ocurre con dosis bajas, inferiores a 50 mg/día. También se ha comprobado que el efecto beneficioso del ejercicio físico sobre la HDL-col, no aparece en sujetos sanos que reciben suplementos orales de cinc.

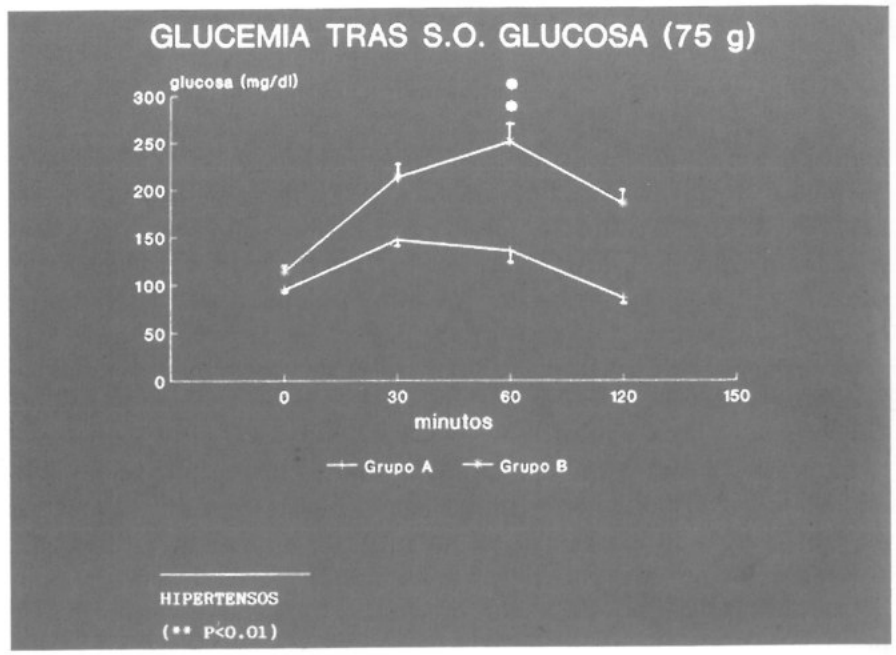


Figura 16. Glucemia en hipertensos antes y después de tratamiento con sulfato oral de cinc (Grupo B).

BUSTAMANTE y cols. han descrito en pacientes con arteriosclerosis la presencia de hipercincemia que se correlaciona con el nivel de lípidos circulantes, así como la existencia de proporción Zn/Cu elevada en relación con el grupo control, acompañándose de cifras altas de colesterol, lípidos totales y triglicéridos. Estos hechos apoyan la hipótesis originalmente emitida por Klevay, de que el aumento en la proporción Zn/Cu interviene en la génesis de la arteriosclerosis por alterar el metabolismo de las grasas.

4. COBRE

El cobre es un nutriente esencial de todas las especies animales. Se ha podido comprobar que cuando el suelo tiene un contenido extremadamente bajo de cobre o alto de molibdeno, aparece deficiencia del primero de estos metales en los animales habitantes del área. Las fuentes principales son el hígado, crustáceos y frutos secos, mientras que son pobres en este oligoelemento los productos lácteos.

Las recomendaciones de Aportes Dietéticos de 1980 (Food and Nutrition Board. National Research Council) estiman una cifra diaria de 2 a 3 mg. Aunque se desconocen las pérdidas por el sudor, el balance de cobre se puede mantener,incluso, en el adulto con la ingesta de 1.3 mg/día.

Se absorbe del 25 al 40%. La homeostasis se regula por medio del control de la velocidad de absorción en la mucosa intestinal. La excreción se realiza principalmente por vía biliar y por el tracto gastrointestinal.

La absorción ocurre en la parte proximal del intestino delgado. Existe una competición de la absorción entre el cobre y el cinc. La absorción es en parte activa, asociada al transporte de los ácidos aminados, o facilitada por ligantes. En el enterocito, una parte del cobre está ligada a una metalotioneína, proteina rica en cisteína, de débil peso molecular, que interviene en la regulación de su absorción. La vitamina C, a grandes dosis, puede ser un antagonista de la absorción del cobre. Después de la absorción, es transportado al hígado, formando complejos con albúmina y aminoácidos libres. Esta fracción del cobre plasmático constituye habitualmente el 10% o menos del total de cobre plasmático. La fracción restante está firmemente unida a la ceruloplasmina. Aunque las funciones claves de esta proteína no se conocen, se sabe que cataliza las reacciones oxidativas y transporta cobre hacia los tejidos. La fracción proteica, apoceruloplasmina, se sintetiza en el hígado, donde se agrega el cobre para formar la holoproteína.

Se ha estudiado el papel de la ceruloplasmina tanto en la transferencia de cobre a otros tejidos como en las enzimas dependientes de este metal. Los tejidos tienden a captar el cobre de la ceruloplasmina en forma preferencial con respecto al ión cúprico, y para que la ceruloplasmina sirva como donante directo de cobre a las metaloenzimas debe de entrar intacta en la célula.

El 80% del cobre absorbido es eliminado por la bilis , y el resto proviene de la descamación de células intestinales. El 1% es eliminado por la orina.

El organismo contiene aproximadamente 75 mg de cobre, de los cuales alrededor del 2% se recambia diariamente. El hígado es el principal órgano de depósito y especialmente el hígado fetal. Otros órganos con elevada concentración de cobre son el cerebro, el corazón y parénquima renal. En el cabello se encuentran de 10 a 12 g.

El cobre es necesario para la utilización del hierro en la síntesis de la hemoglobina. La deplección experimental de cobre hace que el hierro de la ferritina no sea utilizable, lo que es probablemente debido a un descenso en la actividad de la ceruloplasmina. Esta tiene una importante actividad ferroxidásica, oxidando el hierro ferroso en hierro férrico permitiendo así la incorporación del hierro previamente almacenado sobre la transferrina plasmática, y el transporte hacia la médula ósea.

El hierro plasmático está unido a la transferrina solo como Fe^{2+}. La reacción de oxidación del Fe^{2+} por el oxígeno molecular es catalizada por una ferroxidasa. Existen al menos dos ferroxidasas plasmáticas, la ferroxidasa I (ceruloplasmina) y la ferroxidasa II, aunque no está claro si la ceruloplasmina es la enzima clave en condiciones fisiológicas.

Los pacientes con enfermedad de Wilson tienen muy poca ceruloplasmina (o no detectable) y, sin embargo, no tienen anemia o problemas con el metabolismo del hierro. Podría suponerse que una ferroxidasa celular fuera un agente catalítico más efectivo.

La lisil oxidasa es una metaloenzima cúprica, clave en la formación de los enlaces cruzados en el colágeno y elastina. Si no hay una adecuada cantidad de cobre, la actividad de la lisil oxidasa es baja y los enlaces cruzados no se forman, sufriendo el tejido conectivo cambios patológicos.

La molécula de citocromo C oxidasa, último enzima de la cadena de óxido reducción contiene un átomo de cobre y otro de hierro. Este enzima desempeña un papel de gran importancia en el metabolismo energético, y su déficit altera el proceso de síntesis dependiente del ATP, como en la mielogénesis. La tiroxina oxidasa, esencial en la síntesis de la melanina, y la superoxidodismutasa, ocupan igual-

mente papeles muy importantes. La reducción en la actividad de la ácido ascórbico oxidasa explica en parte las anomalías pseudoescorbúticas observadas a nivel de los huesos cuando hay una carencia de cobre.

Déficit de cobre

Diversas situaciones pueden ocasionar déficit de cobre, como son los defectos de aporte o de absorción, regímenes inapropiados, malnutrición proteico-energética, estados prolongados de malabsorción intestinal, fugas exageradas (síndrome nefrótico), y anomalías del metabolismo, como en el síndrome de Menkes. Este comprende diversas manifestaciones clínicas, como anemia, anomalías en el tejido conectivo y alteraciones del sistema nervioso central (SNC). La anemia hipocroma es indistinguible de la generada por déficit de hierro. La estructura defectuosa de las proteinas del tejido conectivo, por alteración del entrecruzamiento de colágeno y elastina. Dependiendo de la especie, esta alteración provoca trastornos óseos (fragilidad ósea por falta de maduración del colágeno, más que por un fallo en la mineralización), defectos en el sistema cardiovascular (muerte súbita por ruptura de la aorta, en cerdos y pollos), o defectos en la estructura pulmonar (en ratas se ha observado una patología semejante a la del enfisema pulmonar). También se ha observado en corderos deficientes en cobre una ataxia neonatal o "espalda quebrada". La patología general es análoga a la observada en niños con la enfermedad de Menkes, los cuales tienen daño neuronal difuso en el SNC. Los cambios en la sustancia blanca son propios de la degeneración axonal secundaria a muerte neuronal, aunque permanece aún sin esclarecer si la base de esta patología por déficit de cobre es la muerte celular o un defecto metabólico en la mielinización.

Patología de la deficiencia genética de cobre

Incluye la enfermedad de Menkes y la enfermedad de Wilson:

a) La enfermedad de Menkes es una anomalía recesiva ligada al sexo, afecta solo a varones, y unida al cromosoma X. Analíti-

camente se caracteriza por descenso de la tasa de cobre en plasma, a pesar de que se ingieran dietas suplementadas con cobre. La anomalía parece ser debida a un defecto de la absorción del cobre, pues este penetra en el enterocito, pero allí permanece secuestrado. Suele manifestarse alrededor de los tres meses de edad, por una encefalopatía convulsivante. Este síndrome presenta las anomalías de la carencia de cobre pero sin la anemia ni la neutropenia. El cabello es seco, quebradizo y ensortijado. Hay anomalías óseas, lesiones vasculares, cerebrales, urológicas e hipotermia. Los niños suelen morir antes de los dos años.

b) En la degeneración hepatolenticular de Wilson existe hipocupremia con hipoceruloplasminemia. Es una afección autosómica recesiva, ligada a una acumulación de cobre en los tejidos (hígado, cerebro, riñón y córnea) y a un defecto de la excreción biliar del cobre. Se trata de una anomalía de la ceruloplasmina, con defecto de su síntesis, y trastorno de la incorporación del cobre a su nivel. La sintomatología asocia una afectación hepática con cirrosis, y una hemolisis intravascular. El anillo corneano de Kayser-Fleischer es más tardío. Analíticamente se puede detectar una cupremia inferior a 9.9 mol/l, una cupruria superior a 100 gr/24 h, y una tasa de ceruloplasmina sanguínea inferior a 200 mg/l. El diagnóstico de certeza se basa en la biopsia hepática con un contenido superior a 250 mcg/g de tejido fresco.

La intoxicación por cobre es excepcional aunque puede aparecer tras la ingestión masiva de sales cúpricas (recipientes culinarios de cobre) o en enfermos en programas de hemodiálisis periódica. Clínicamente se manifiesta por gastroenteritis hemorrágica, vómitos y diarrea, a veces de color verdoso; y por un síndrome hemolítico con alteraciones renales y hematuria.

Cobre, Sistema Cardiovascular y Metabolismo Lipídico

La deficiencia absoluta o relativa de cobre es un importante factor responsable de enfermedad. Se puede provocar hipercolesterolemia en ratas, bien por deprivación de cobre o por incre-

mento del cociente Zn/Cu en la dieta. En animales deficientes en cobre, la síntesis de colesterol desde el ácido mevalónico está incrementada, al mismo tiempo que hay una rápida liberación de colesterol al plasma procedente del hígado.

Se ha podido comprobar que el déficit de cobre en ratas provoca una disminución de la proporción de ácidos grasos monoinsaturados a saturados en las series C_{16} y C_{18} en el tejido adiposo subcutáneo. El déficit de este metal eleva las concentraciones de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol séricos.

Hay evidencia de que muchos regímenes dietéticos utilizados en los Estados Unidos proporcionan considerablemente menos cobre que las pautas recomendadas de 2 mg/día pa adultos. Por otro lado, no se ha encontrado en humanos una correlación directa entre los niveles de cobre y la presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. DEL RÍO VAZQUEZ A, RICO LENZA H. Nuestra experiencia sobre deficiencia secundaria de cinc en patología hunmana. Rev. Clin. Esp. 161: 207-213; 1981.
2. DAVIES ITT., MUSA M., DORMANDY TL. Measurements of plasma zinc. J. Clin. Pathol. 21: 395-365; 1968.
3. DIEZ RUIZ, A., GIL EXTREMERA, B., GUTIÉRREZ GEA F. Inmunidad celular y humoral en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica y su relación con el cinc sérico. Rev. Soc. Andal. Pat. Dig. 6: 391-394; 1983.
4. DIEZ RUIZ A, GIL EXTREMERA B. et al. Serum Immunoglobulins and T Cells Subpopulations in Alcoholic Cirrhosis after Oral Zinc Therapy. Gastroenterol. Clin. Biol. 12: 584; 1988.
5. FERNÁNDEZ B. et al. Metabolismo del cinc y su significado biológico. Rev. Clin. Esp. 151: 1-7; 1978.
6. GIL EXTREMERA B. et al. Zinc levels in healthy human serum and urine. Effects after intravenous administration of zinc sulphate. Rev. Esp. Fisiol. 45: 299-300; 1989.
7. GIL EXTREMERA B. et al. Zinc in adult human serum in Spain. Rev. Esp. Fisiol. 45: 217-220; 1989.
8. GIL EXTREMERA B. et al. Zinc and liver cirrhosis. Acta gastroenterol. belg. 53: 292-298; 1990.

9. GIL EXTREMERA B. et al. Zinc in liver cirrhosis after intravenous zinc sulphate overload. Gastreoenterol. Clin. Biol. 13: 429; 1989.

10. GIL EXTREMERA B, MALDONADO MARTÍN A, RUBIO LUENGO MAº. Trace Elements and Arterial Hypertension. Dialog. Hypert. 6: 4-6; 1992.

11. LAIN AJ, VARGAS R, GOTZKOWSKY S. et al. Can Garlic Reduce Levels of Serum Lipids? A Controlled Clinical Study. Am. J. Med. 94: 632-635; 1993.

12. MALDONADO MARTÍN, A., GIL EXTREMERA, R. et al. Cinc plasmático y urinario basal y tras sobrecarga parenteral en sujetos sanos. Laboratorio 81: 277-286; 1986.

13. MALDONADO MARTÍN, A., GIL EXTREMERA, B., et al. Estudio sérico y urinario de cinc en la cirrosis hepática. Ed. Mayo, SA. Barcelona, 1987; pág. 99-105.

14. MALDONADO A, GIL EXTREMERA B. et al. Zinc Levels After Intravenous Administration of Zinc Sulphate in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients. Klin. Wochenschr. 69: 64-644; 1991.

15. MOREIRAS TUNI O, CUADRADO VIVES C. Ingesta de contaminantes (metales pesados) vía dieta total del conjunto nacional y Comunidades. Nuevo enfoque. Rev. Clin. Esp. 193: 76-81; 1993.

16. PRASAD, A.S., OBERHAS, D. Zinc: Human nutrition and metabolic effects. Ann. Intern. Med. 73: 631-635; 1970.

17. RUBIO LUENGO, M.A., MALDONADO MARTIN A., GIL EXTREMERA, B., GONZALEZ GOMEZ, L. Variations and magnesium and zinc in hypertensive patients receiving different treatments. Am. J. Hypert. (submited)

18. RUIZ MARTINEZ M, GIL EXTREMERA B, et al. Trace Elements in Drug Addicts. Klin. Wochenschr. 68: 507-511; 1990.

19. SOLÍS HERRUZO, J.A., CASTELLANO TORTAJADA, G. et al. Cinc sérico en los paciente con cirrosis hepática. Gastroenterol. Hepatol, 7: 353-361; 1984.

20. TAKEDA A, NORRIS JS, IVERSEN PL et al. Antisense oligonucleotide of C-myc discrinates between zinc-and dexamethasone induced synthesis of metallothionein. Int. J. Exp. Clin. Pharmacol. 48: 119-126; 1994.

21. VALLEE BL. et al. Zinc Metabolism in Hepatic Dysfunction. An. Intern. Med. 50: 1077-1091; 1959.

Aprendamos nosotros mismos antes de enseñar a los demás.

XVII. LA DOCENCIA

La actividad clínica aquí brevemente sintetizada constituye el hilo conductor de esta segunda parte del discurso orientado hacia la perspectiva docente. La actividad y el interés por los aspectos pedagógicos, científicos y aplicativos de la medicina interna han sido el germen, el embrión de estas ideas. No ha habido quizás mejor momento que éste para la meditación sobre lo ya realizado. Meditación que permite una actitud mental, unos planteamientos docentes y científicos según el progreso y el dinamismo social de nuestros días.

La institución universitaria atesora y transmite los saberes en un proceso secular sin fin. Como un organismo vivo inmerso y entramado en el tejido social sus vicisitudes y evolución están relacionados con los cambios sociales.

Enseñar exige distintas aptitudes. Estas se mejoran con el transcurso de los años y aquilatan con las experiencias previas. El crítico análisis de lo que hacemos y cómo lo hacemos aporta una información positiva para las nuevas situaciones. Alcanzar una meta no debe representar el final del camino, ni tampoco un estado de autocomplacencia; más bien es todo lo contrario, un trampolín, un punto de partida para nuevas empresas y proyectos orientados a mejorar la calidad docente y también investigadora; para así incrementar las cotas científicas de nuestra universidad.

Cuando a un afamado artista, yá fallecido, le preguntaron en su octogenario cumpleaños si aún le quedaría algún proyecto por rea-

lizar, respondió al interlocutor con prontitud: "Necesitaría al menos ciento cincuenta años para ver concluídas algunas de las ideas que tengo en mi cabeza".

Posiblemente no exista una metodología única e igualmente válida para todos los docentes y para todos los supuestos; sino una adaptación al entorno, a las propias condiciones, al alumnado, al tipo de conocimien tos a impartir, y a los medios e instrumentos pedagógicos disponibles. Enseñar es un sincero y saludable ejercicio mental, que obliga a una profunda reflexión, y permite además aportar ideas e inquietudes sobre la tarea pedagógica y hasta por las concepciones científicas y humanas.

La tarea docente debe satisfacer tanto las aspiraciones tangibles y objetivables como las ideales y deseables. Impartir como adquirir conocimientos deben ser tareas amenas y agradables. El aprendizaje no debe convertirse en algo árido, frío, y sin sentido práctico.

El alumno para empezar a amar la profesión debe encontrar alegría en su conocimiento, adquirir los conocimientos básicos, teóricos y prácticos adecuados y un; bagaje de saberes lo suficientemente amplio para poder iniciarse con éxito en el espinoso caminar por el ejercicio médico; pero además debe abrir la mirada a la investigación científica, y a la integración de la ciencia y la cultura en la sociedad, -"aquello que salva del naufragio vital y permite vivir sin que la vida sea tragedia sin sentido"-.

La enseñanza será válida si se realiza con vocación, capacidad y adecuados conocimientos de la realidad clínica. La formación discente en las facultades y hospitales universitarios está fuertemente relacionada con la estructura académica y asistencial. El disponer de medios personales, tecnológicos e instrumentales y un adecuado número de pacientes es fundamental para una buena formación clínica. Estas metas, estos objetivos sólo se consiguen con el esfuerzo ilusionado, el tesón y el ánimo por aumentar los conocimientos, el progreso y una medicina cada vez mejor para nuestros pacientes y en suma para la sociedad. Hay que huir de esa presunta mayoría a la que parece no ilusionar el trabajo.

Como docentes y al mismo tiempo con responsabilidad en la salud de nuestros pacientes debemos inculcar a las nuevas generaciones que ilusionadas acuden a nuestras aulas el amor, la dedicación y la ilusión por la tarea bien hecha. Esta actitud positiva y decidida hacia los problemas gratifica al que la realiza, y lo que es más importante, ayuda y beneficia a los demás. Nuestra profesión -como tantas otras, pero con unas connotaciones especiales es de servicio y entrega a los demás, a los pacientes que confían en nosotros; a nuestros semejantes que ven en nosotros la esperanzada luz que ilumine el tenebroso sendero de la enfermedad.

El trabajo es un bien en sí mismo y es también expresión de la verdad, el mayor manantial de gozo y riqueza espiritual. En palabras de Marañón, al acercarnos al Creador podamos decir: "Señor, sigo ganando el pan con el sudor de la frente, pero el trabajo es mi mayor alegría".

La docencia debe incluir los fundamentos de la disciplina, el sentido de la enfermedad, el devenir histórico de la misma y las peculiaridades del acto médico. Los alumnos aprenderán no sólo los aspectos científicos de la enfermedad, sino algo tan sutil y humano, y por ello, tan importante como es la relación médico-enfermo. La docencia de la medicina interna, piedra angular de la pedagogía médica, puede esquematizarse en varias interrogantes, debe entenderse además, como materia aplicativa, asistencial y sendero de los nuevos avances científicos. Las cuestiones, **qué, cómo, dónde y a quién** se enseña representan el verdadero reto para el docente.

Para el médico el lenguaje, hablado y escrito, tiene una importancia fundamental. Tanto en el plano docente y de intercambio de ideas como de herramienta terapéutica en la actividad clínica diaria. Para preservar, cuidar y proteger nuestra lengua, el médico debe huir, siempre que le sea posible del uso y abuso de extranjerismos. Particularmente, en en campo de la medicina la invasión de anglicismos ha sido enorme. Unos usados en su terminología original (pool, stroke, shunt, abstracts); y otros, literalmente traducidos (manejo, invasivo, severo) son desafortunadamente moneda corriente. Se trata, en general, de incorporacio nes idiomáticas, innecesarias unas veces, perjudiciales otras, e impertinentes las más.

Cómo hablar y cómo escribir correctamente debería ser una preocupación común a todo médico. La proliferación de actividades científicas en las que la "fuerza" de la palabra es fundamental (reuniones, conferencias, congresos, sesiones científicas) nos obliga a conseguir una destreza verbal, que pasa, necesariamente, por disponer de un rico vocabulario y una correcta sintaxis.

La claridad expositiva se apoya, además, en una buena dicción y un discurso diáfano, preciso y sin adornos estériles y confusos. La penuria lingüística, "enfermedad" bastante común, obliga al que la sufre al empleo de difusos circunloquios, constantes repeticiones y poca precisión en las ideas a transmitir. SOMERSET MAUGHAM decía: "Es terrible carecer de medios de expresarse, tener que guardar secretos los propios sentimientos".

Es cierto que el médico está "condenado" a hablar y escribir correctamente; pero también es verdad que su "salvación" es sencilla: ¡leer, leer y leer¡ pues a diferencia de Fausto, no precisa para ello entregar al diablo su alma.

Pieza clave en la docencia es la formación de **Residentes**. La medicina interna procura la atención clínica completa y científica, integradora de los aspectos humanos con los diagnósticos y terapéuticos del paciente mediante el empleo de los recursos médicos disponibles. El internista debe unir a una amplia experiencia clínica, profundos conocimientos científicos, responsabilidad y capacidad de perfeccionamiento profesional, actuar como consultor de otros especialistas integrando las diversas opiniones en beneficio del paciente.

El internista debe: a) Conseguir un dominio pleno en la obtención de la historia, en la realización adecuada de la exploración clínica y en el uso e interpretación de la metodología diagnóstica; b) familiarizar se con la interpretación de los datos científicos que aportan las exploraciones y medios diagnósticos de otras especialidades; c) adquirir responsabilidad creciente en la tarea asistencial.

La formación debe realizarse en régimen de residencia hospitalaria, y lo largo de cinco años para desarrollar los programas teórico y práctico. El primero comprende la preparación y exposición semanal de un capítulo monográfico de la especialidad hasta completar el estudio pormenorizado del programa; la asistencia y participación en las sesiones bibliográficas, farmacológicas y anatomoclínicas departamentales; la participación en cursos de especialización en medicina interna.

El programa práctico incluye la integración del médico residente en los equipos asistenciales de policlínicas y hospitalización; realización de guardias médicas en la forma establecida por el departamento, y familiarización y aprendizaje de las técnicas diagnósticas y terapéuticas.

El médico residente tiene, además de su labor asistencial, la posibilidad y la responsabilidad personal de desarrollar una actividad investigadora, impulsada y dirigida por el profesorado del departamento, orientada a la consecución de la tesis doctoral; así como la integración en las líneas de investigación prioritarias departamentales.

Específicamente la tesis doctoral se incluye en los estudios del tercer ciclo, regidos por lo dispuesto en la Ley Orgánica de Reforma Universitaria. el Real Decreto 185/1985, de 23 de Enero, y demás disposiciones sobre la materia dictadas por el Estado y la Junta de Andalucía, los Estatutos de la Universidad de Granada y diversas normas reguladoras.

El doctorado tiene además una consecuencia adicional de gran importancia, por ser el inicio de la formación del profesorado. Si se considera que docencia e investigación son conceptos inseparables, es obvia la importancia que el aprendizaje de ciencias y técnicas especializa das tiene para el profesorado, para los estudiantes, y para la propia universidad. Según la ley antes citada, el tercer ciclo es decisivo para promover la calidad de la enseñanza y potenciar la investigación.

No se trata de un simple trámite académico, sino de un período clave de conexión entre docencia e investigación científica, necesario para la formación de investigadores y de futuros docentes.

FUNDAMENTOS DE LA PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS

Referirse a los aspectos conceptuales de la Clínica Médica es tarea ardua. Como todas las cosas fundamentales, la definición se nos escapa como el pez entre los dedos. Los vocablos que designan la disciplina parecen tener un contexto claro; pero al intentar delimitar, compendiar o circunscribir en unas palabras su significado y contenido la tarea se vuelve casi imposible. Los conceptos no parecen abarcar el vasto campo de la medicina.

A finales del pasado siglo, 1883, y como fruto de la integración de la clínica, la anatomía patológica y el laboratorio nacía la medicina interna como ahora la conocemos. El progreso y el prestigio han ido en aumento hasta estas últimas décadas en las que hemos asistido a una crisis de identidad, de competencias e incluso de supervivencia de la propia disciplina. Afortunadamente, tras este período de zozobra e inquietud se vuelve en estos últimos años a un nuevo resurgir de la medicina interna, a volver a ocupar el lugar en parte cuestionado. Ha sido la realidad clínica, sobre todo hospitalaria, la que ha favorecido el retorno a los fundamentos, a los pilares de la medicina que nunca debieron olvidarse. En suma, el objetivo prioritario de la formación internística es dotar a los médicos de los saberes y actitudes inherentes al estudio patológico y clínico, considerando que cada vez la realidad del diagnóstico es más tangible a nivel celular y hasta molecular.

Medicina Interna es el estudio o tratado de las enfermedades humanas en sus vertientes conceptual y práctica. La enfermedad, extraña criatura de múltiples y caprichosas formas, se muestra por unos fenómenos reaccionales subjetivos u objetivos que pueden permitir su identificación. Patología y Clínica son las columnas principales del edificio mé dico. Aquella es la parte teórica y conceptual sin la cual dificilmente se reconocería la naturaleza de la enfermedad. La segunda, la Clínica, revela la experiencia y el arte para resolver una situación concreta.

Ambas disciplinas, abstracta y pragmática, en adecuado equilibrio representan el contenido de la **Medicina Interna**.

Con SYDENHANN en el siglo XVII se inicia la nosología moderna con los recursos disponibles en la época: ¡la observación clínica! Los conocimientos no exentos de un elevado empirismo, se fueron enriqueciendo con los criterios morfológicos, etiopatogénicos y fisiopatológicos de las épocas posteriores. Se ha pasado desde una nosología anatomopatológica, macroscópica, objetivable a simple vista, hasta los confines de lo ultramiscroscópico y molecular; las "entidades morbosas" así estudiadas permitirían llegar a los confines más recónditos, a la esencia misma del enfermar, y a su postrer consecuencia...¡la enfermedad¡

Al observar la perspectiva histórica de ciertas enfermedades puede verse como algunas que eran entendidas, comprendidas y tratadas dentro de unos nítidos confines, aparecen ahora desdibujadas hacia una visión totalitaria y holística. En la medicina actual el médico debe percibir que el enfermar corresponde a la totalidad de las tres esferas que integran el individuo: la somática, la psíquica y la anímica.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALPERT JS, COLES R. Premedical education. Arch. Inter. Med. 147: 633-634; 1987.
2. BALLA, JI. Insight into some aspects of clinical education. II. A theory for clinical education. Portgrad. Med. J. 66: 297-301; 1990.
3. BARBADO HERNÁNDEZ, FJ. Análisis de un programa de docencia en medicina interna (sesiones docentes durante el período 1985-86). An Med. Intern. (Mad.) 6: 41-47; 1989.
4. BEAN WB. Origin of the term "Internal Medicine". New Engl. J. Med. 306: 182-183 1982.
5. CALNAN, J. BARABAS, A. Cómo hablar en medicina. Ed. Daimon, Barcelona, 1979.
6. CITRON DS. La práctica de la medicina interna. Hosp. Pract (ed. esp.) 4: 5-10; 1982.
7. CLAWSON, K. The education of the physician. Acad. Med. 65: 84-88; 1990.
8. COCHE E. Internal Medicine and its problems whitin the members states of the European Communities. Eur. J. Int. Med. 1: 197-200; 1990.
9. COOPER JAD. Medical education: Past, present and future. N. Engl. J. Med. 297: 941-943; 1977.
10. CRISP AH. Medical training in the EEC. Eur. J. Int. Med. 1: 180-192; 1990.
11. DAVIDSON, CH., KING, RC. Internal (General) Medicine in the United Kingdon. Eur. J. Int. Med. 1: 289-293; 1990.
12. DOHERTI, DJ. Ethically permissible. Arch. Intern. Med. 147: 1381-1384; 1984.
13. DOMARUS A. Manual Práctico de Medicina Interna. Ed. Manuel Marín, Barcelona, 1929.
14. ELTE JWF, Davidson Ch. Continuing Medical Education and Training in Europe; the Future. Eur. J. Int. Med. 4: 5-8; 1993.
15. GARCÍA BARBERO, M. La evolución de las facultades de Medicina. Jano, 31: 26-29; 1986.

16. GARCÍA BARBERO, M. La enseñanza de la ética médica. Jano, 33: 295-297, 1987.
17. GIL EXTREMERA B. La importancia del lenguaje. Fonendo 1: 4; 1984.
18. GUARDIA, J. La enseñanza de la medicina interna en la Facultad de Medicina. Neurología, 2: 49-50; 1987.
19. HOGNESS MD. What about the patient? N. Engl. J. Med. 313: 689-690; 1985.
20. LAIN ENTRALGO, P. El médico y el enfermo. Ed. Guadarrama, Madrid, 1969.
21. OLIVA, H. ¿Es la formación de médicos generales el objetivo final de los planes de estudios de nuestras facultades? Rev. Clin. Esp. 183: 368-387; 1988.
22. PANUSH RS. Clinical Medicine: Perspectives for the future. Am. J. Med. 95: 1-12; 1993.
23. PELTA FERNÁNDEZ R. Palabra y la sugestión del médico: desde la antigüedad hasta nuestros días. Asemeya 1: 15-17; 1993.
24. WACHTEL TJ. The connection between health promotion and health care. Costs: Does it matter? Am. J. Med. 94: 451-454; 1993.
25. WYNGAARDEN JB Y SMITH LLH. CECIL 'Tratado de Medicina Interna. Interamericana-McGraw Hill, 19º ed. New York 1992.

La verdad hace progresar la ciencia

XVIII. LA INVESTIGACION

El individuo y su circunstancia sintetizan toda trayectoria vital. La unión de estos dos mundos inexcrutables registra en el libro del destino cada periplo personal. ¿Hacemos nuestra propia historia? o más bien, ¿ésta viene trazada desde el principio de los tiempos? Si el artista, el monje o el científico, nacen o se hacen, no parece tener una respuesta simple o excluyente. Las fuerzas hereditarias del individuo se funden, por un extraño arcano poder, en el crisol de las cosas adquiridas.

Todo organismo vivo contiene en sus células ambos mensajes —endógeno y exógeno— fundidos entre sí en la madurez. Esa poderosa e inseparable correlación entre macrocosmos y microcosmos, genotipo y fenotipo, aparece también en la obra humana según las mismas leyes que rigen la naturaleza. ¡vida engendrada, parentesco de parentesco! desarrollo y creación a través del esfuerzo, unión de antagónicos en una unidad superior; investigación, estímulo, desafío, creación. Porque investigar es sinónimo de crear, peldaño más elevado que trazar, construir o componer.

En palabras de GÖETHE a ECKERMANN: "Una creación intelectual es tan individual como la totalidad de una mente, es una fuerza impregnada por el soplo de una vida".

La tarea universitaria es plena cuando la docencia y la investigación se realizan de forma plena y certera y ambas se unen trabadamente en armónico equilibrio. La investigación es misión consustancial e ineludible de todo universitario. La necesidad de entender,

saber y enseñar explica el permanente reto de la investigación científica. El impulso de conocer ha inspirado a la ciencia en la búsqueda de nuevos instrumentos para mejor conocer el mundo que nos rodea y hasta nuestro propio mundo intracorporal. Aunque cada avance representa nuevas e interrogantes en una cadena sin fin, la búsqueda de la verdad científica es progreso, avance y bienestar social.

Los docentes como células vivas del corpus universitario somos eslabones y recipiendarios del fruto investigador. En palabras de su Majestad el Rey, y en referencia y apoyo a las Reales Academias que coordina el Instituto de España (la Española, de la Historia, de Bellas Artes de San Fernando, de Ciencias Exactas y Naturales, de Ciencias Morales y Políticas, de Medicina, de Jurisprudencia y Legislación y de Farmacia) afirmaba recientemente "deben seguir alertas, acompasando sus trabajos y sus afanes a las exigencias y premuras de la sociedad que nos ha tocado vivir, así como aceptar el desafío de la creación y de la investigación en todas sus ramas, hermanando tradición y modernidad, respeto a la historia y adaptación a las nuevas corrientes de la tecnología".

La investigación es y debe ser leit motiv de toda trayectoria universitaria y científica. La investigación es sinónimo de progreso; y, particularmente en el campo de la medicina clínica, ésta vá intimamente concatenada con la actividad asistencial. Sin investigación no puede hacerse una buena medicina, pero ésta debe hacerse siguiendo unos controles éticos, deontológicos, y en suma, el respeto al paciente en las esferas personal, anímica y familiar.

Todo ello viene glosado en un documento reciente, firmado por distintos países, entre ellos naturalmente España, denominado. "Buena Práctica Clínica en Europa".

La introducción de este glosario de conceptos éticos y procedimientos administrativos han sido ideados para prevenir fallos y engaños y para proteger los derechos de los investigados ha revolucionado la investigación clínica de nuevos medicamentos. El objetivo básico de la Buena Práctica Clínica (BPC) es proteger al sujeto implicado en la investigación y prevenir el fraude.

La BPC en realidad debería llamarse Buena Práctica de Investigación Clínica o Buena Práctica de Ensayos Clínicos. Principios éticos importantes, como el consentimiento informado del paciente, los procedimientos experimentales y la Supervisión por un Comité Etico han sido incorporados dentro de la BPC y son fundamentales para su realización. Los principios del consentimiento informado se basan en el Código de Nüremberg y posteriormente desarrollados por la Asociación Médica Mundial en la declaración de Helsinki.

Por tanto, la BPC contiene disposiciones importantes para protección de los derechos de los sujetos humanos implicados en la investigación y en suma, en la protección de los derechos de los pacientes. Se aplican condiciones similares para los animales de laboratorio en forma de Buena Práctica de Laboratorio (BPL). Patrones similares se imponen a la fabricación farmacéutica mediante la Buena Práctica de Fabricación (BPF).

¿Cómo surgió la Buena Práctica Clínica? En la profesión médica no es común el fraude ni el abuso de los derechos de los pacientes; sin embargo, se han registrado casos y cabe la posibilidad de que se repitan. "Eso que tú has hecho aunque sólo sea una vez en tu vida, en un momento de estulticia o en una explosión de cólera, aunque lo hayas olvidado, eso que has hecho y te has arrepentido amargamente, nunca debes repetirlo. Pero eres capaz de hacerlo. Puedes hacerlo. Forma parte de tí". (Amos Oz).

La BPC se inicia en Estados Unidos a partir de los años cincuenta como respuesta a ciertos abusos en prisioneros, ancianos y deficientes mentales. En la década de los 60 alcanza un gran auge la defensa de los derechos individuales y minoritarios que daría lugar a la declaración de Helsinki y años más tarde la BPC. Pero la BPC como BPL nacieron originalmente del fraude; algunos tan pintorescos e insólitos como el de pacientes que habían "participado" en ensayos con fármacos en fechas posteriores a su muerte; o ensayos en animales de laboratorio efectuados en los mismos antes de su compra. El segundo listón de la BPC fué colocado cuando la FDA estableció un sistema para controlar e inspeccionar a los investigadores, promotores y Juntas de Supervisión Institucional.

La reacción europea al desarrollo de la BPC fué rápida. La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) tenía en desarrollo una serie de normativas similares que los países europeos aceptaron sin dilación. En España ha tenido muy buena acogida la BPC y es uno de los pocos Estados Miembros de la CE que ha establecido el marco de la legislación preliminar para acoplar los principios de las directrices a la legislación vigente. Esto confirma que las normas dentro de la investigación clínica en España van mejorando en consonancia con las normas internacionales. Este proceso permite asegurar que la investigación española es ampliamente aceptada en la comunidad científica internacional. Nuestro país ha incorporado los principios de BPC dentro de la Ley del Medicamento (Ley 25/1990, 20 de Diciembre).

Los principales elementos de la Buena Práctica Clínica son:

1) La protección del individuo (consentimiento informado y supervisión del Comité Etico)
2) Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT)
3) documentación y archivos
4) supervisión y auditoría de los procedimientos y datos de los investigadores
5) informe de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM).

La protección del individuo es el requisito primordial en la investigación clínica según se recoge en las directrices europeas en esta materia. La misión del médico es velar por la salud de la humanidad. Sus conocimientos, experiencia y preparación deben dedicarse a la realización de esta importante tarea. Según el Código Internacional Etica Médica, "el médico debe actuar solamente en el interés del paciente ....". El objetivo princeps de la investigación biomédica en humanos es el progreso en los procederes diagnósticos, profilácticos y terapéuticos, así como un mejor conocimiento de los aspectos fisiopatológicos y patogenéticos de la enfermedad.

En marzo de 1993, hace ahora un año, el "Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (WHO, OMS), publicaba su "International Ethical Guidelines for Biomedical Research Invol-

ving Human Subjects. Este documento es una extensa revisión de las normas del "CIOMS-WHO" publicadas en 1982, y que suministra una apropiada aplicación a los principios de la declaración de Helsinki.

Una vez el trabajo de investigación está concluído, al menos en el contexto de ofrecer datos valorables y de utilidad práctica, se inicia una segunda etapa, también difícil y complicada, que radica en la difusión en el ámbito nacional e internacional de los hallazgos detectados. Este nuevo desafío científico es conocido genéricamente como "publicación". El objetivo primordial que preside la realización de todo trabajo, es darlo a conocer a los demás; es decir, que alcance a la mayor parte de la comunidad científica, y de forma muy especial a los investigadores interesados en esa parcela de saber. Por ello, debe cconocerse muy bien cuáles son los cauces más apropiados para difundir una determinada investigación. La alta especialización en el campo de la medicina obliga a utilizar las vías establecidas para cada estudio. Obviamente, el descubrimiento de un nuevo virus productor de hepatitis humana deberá difundirse de forma preponderante, aunque nó exclusiva, en una publicación sobre las enfermedades hepáticas (Gastroenterología y Hepatología, Hepatology, Liver) o del del aparato digestivo (Revista Española de Enfermedades Digestivas, Gut, Gastroenterology, European Journal Gastroenterology and Hepatology, etc.). En todo caso no existe una regla única y uniforme. Determinadas publicaciones tienen "su filosofía" a la hora de seleccionar los manuscritos (línea editorial, novedad, importancia del estudio, etc.) e incluso "esnobismo" vigente. La pericia del investigador está en seleccionar la Revista de mayor difusión científica, mayor índice de impacto, y que guarde consonancia con las características del estudio que se ha llevado a cabo.

Cuando en las postrimerías de la década de los sesenta desarrollaba la actividad asistencial hospitalaria, encontrar un artículo de autores españoles en la revistas anglosajonas o extranjeras de prestigio internacional era un hecho bastante insólito. Esta circunstancia era aplicable no solo al campo de la medicina interna, sino en general al campo de la biomedicina; afortunadamente, a lo largo de estos últimos años aquel fenómeno ha dejado de ser excepcional para convertirse en una práctica cada vez más frecuente.

Son varias las razones que pueden explicar este hecho. Por un lado, la mayor sensibilidad, y por tanto mayor inversión, aunque todavía insuficiente, de la administración hacia la investigación en sus distintas modalidades. Las mejores disponibilidades tecnológicas y materiales de los hospitales permite una mayor profundidad en el campo del diagnóstico y terapéutica con métodos superponibles a los de otros centros foráneos (RMN, TAC, radioisótopos, pruebas invasivas, etc.). Por otro lado, en muchos hospitales y sobre todo instituciones universitarias poseen en sus plantillas facultativos y profesores que han realizado estudios de postgrado, de distinta duración en centros de reconocido prestigio internacional. También la administración ha impulsado de forma notable la investigación con la creación de becas y ayudas económicas que ha permitido a los médicos españoles con vocación investigadora la posibilidad de realizar trabajos comparables a los de nuestro entorno europeo.

Un fenómeno, nó deseable, que ha venido acompañando al anterior ha sido la inflexión, es decir, la disminución de artículos originales sometidos a las revistas en lengua vernácula. Una de las razones esgrimidas para publicar en revistas extranjeras es su mayor difusión internacional, y por otro lado el tratar de "buscar" la publicación en las de mayor impacto ("impact factor"). Sin embargo, aunque este planteamiento es correcto, los investigadores tenemos la responsabilidad de contribuir a nuestro propio progreso y a difundir la ciencia y la lengua españolas. Por tanto, las revistas españolas, que por otro lado han incrementado espectacularmente su valor científico en la última década, tienen un papel de primer orden como fuente de información para un elevado número de facultativos, que por distintas circunstancias no tienen acceso a las revistas internacionales.

La incorporación de los índices bibliométricos a la evaluación investigadora ha representado, posiblemente, un nuevo enfoque a esta importante tarea. La superior consideración académica de ciertas revistas deriva del proceso de selección. Las revistas consideradas como "importantes" someten los manuscritos que reciben a un proceso de peer review (revisión por colegas) que ofrece una garantía de la calidad de los artículos publicados. Esta calificación permite una valoración numérica de las revistas científicas, en relación con la frecuencia de citación por la comunidad internacional (quota-

tion index), y la frecuencia con que son citadas (factor de impacto). Este factor es el cociente entre el número de citas recibidas (es decir, el número de veces que se cita una determinada revista en una bibliografía internacional seleccionada de amplia difusión) y el número total de artículos publicados por esta revista durante un período de tiempo, generalmente un año. Desafortunadamente, entre las revistas seleccionadas por el Science Citation Index para la obtención del cálculo del denominado "factor de impacto" no se incluyen la mayoría de las revistas españolas, lo que explica que este índice sea desproporcionadamente bajo para la calidad de nuestras publicaciones.

El factor de impacto según viene referido regularmente en el Science Citation Index no refleja, a todas luces, la realidad científica española, colocando a los trabajos aquí publicados en un nivel de inferioridad, respecto a los foráneos; fenómeno injusto puesto que no corresponde al verdadero valor de nuestros trabajos. Los investigadores, es decir, nosotros, tenemos un verdadero reto científico planteado, y ese no es otro que dar un giro más positivo y real a nuestra propia investigación científica. Ello se con sigue dando realce a las publicaciones propias, incluyendo en la bibliografía, de forma sistemática a los autores españoles que han trabajado directa o indirectamente en esa materia. Ese sencillo plantamiento es un buen punto de partida para valorar lo nuestro, y no aceptar como bueno, y presentando como único aval el hecho de que nos viene de fuera.

El primer y prolongado contacto con las tareas de investigación tuvo lugar, naturalmente, en el seno del Departamento, con la génesis de la tesis doctoral según una idea original del Prof. Peña Yañez. Al inicio de los años setenta, la enzimología clínica era, y continúa siendo una de las líneas troncales de investigación. El interés por el estudio de diversos sistemas enzimáticos en patologías que eran moneda corriente en nuestro hospital, fue el primus movens de la tesis doctoral que me había sido asignada. Por otro lado, la problemática del alcoholismo ha sido y es fruto muy querido en nuestro Servicio, no en vano es origen de múltiples patologías, a veces muy graves. Estos dos factores: **enzimología y alcoholismo**, serían los dos pilares de la tesis doctoral, realizada en el Departamento de Investigaciones médicas con los certeros consejos y ayuda

de D. Jesús Núñez Carril y del recordado D. José Mora Lara. Aquel trabajo nos enseñó varios hechos de indudable valor clínico aplicables a la práctica diaria.

En abril de 1974, cinco meses después de la lectura de la tesis, la Fundación Benéfica San Francisco Javier y Santa Cándida, a través de la Universidad de Granada convocaba por primera vez una beca de investigación oncológica para realizar estudios en el extranjero. La obtención de la misma, aunque económicamente modesta, me permitió los dos siguientes cursos trabajar (1974-75 y 1976-77) en el tal vez, primer centro oncológico mundial, el Hospital Anderson en Houston, Texas.

La experiencia americana me permitió el acercamiento a un campo que ha alcanzado extraordinario dinamismo y progresión en los últimos años ...¡la inmunología clínica! Aquellas primeras técnicas de estudio linfocitario (TTL, test de las rosetas, lisado del límulo, etc) serían el preludio de los actuales avances en la determinación de subpoblaciones de linfocitos, interleukinas, "Tumor Necrosis Factor" (TNF), factor de necrosis tumoral, interferones, etc. extrapolables al vasto campo de la medicina interna.

Las limitaciones presupuestarias, técnicas y de medios imposibilitaron la continuidad de algunos estudios, ya de regreso a nuestro hospital. Estas razones, entre otras, justificaron el desviar la mirada hacia otras líneas de investigación, que con el paso de los años mantenemos vigentes en el departamento, como las gastropatías, la cirrosis hepática y la interrelación de los elementos traza o micronutrientes con distintas patologías de importancia en la medicina interna.

En los últimos años hemos desviado nuestra atención, sin olvidar las patologías antes indicadas, hacia una entidad que tradicionalmente ha sido escasamente considerada por los internistas. Me refiero a la hipertensión arterial y patologías afines. A lo largo de esta memoria hemos dedicado un amplio capítulo a esta importante afección cardiovascular; ahora es el momento de expresar el por qué de este naciente interés por la misma.

Tradicionalmente la presión arterial se ha considerado sólo como un dato más en la exploración clínica de todo paciente sea cual fuere su patología de base. Los importantes avances en el campo cardiovascular y lo que es más significativo, la elevada mortalidad y morbilidad derivadas de estos procesos ha provocado una profunda inflexión en este campo de la medicina. De tal manera, que lo que hace poco tiempo era un simple dato numérico en el historial clínico de los pacientes ha pasado al nuevo rango de verdadera entidad nosológica de expresión multisistémica. Este nuevo y amplio horizonte ha dado cabida en el terreno de la hipertensión a médicos generales o de atención primaria (eslabón fundamental en la lucha contra esta enfermedad), internistas, cardiólogos, nefrólogos, endocrinológos, neurólogos, fisiólogos, bioquímicos, farmacólogos, y un largo etcétera.

Fruto del interés clínico por la patología cardiovascular ha sido el nacimiento de las "Unidades de Hipertensión" surgidas al albur y al abrigo de los Servicios de Medicina Interna, de Nefrología. o de Cardiología, en las que de forma monográfica y con un criterio multisistémico, internístico, se atiende a los pacientes hipertensos.

La Unidad que hemos puesto en marcha en este Hospital Clínico, hace ahora cuatro años, de forma similar a las que ya vienen funcionando en el resto de la geografía española, ha sido una forma de dar respuesta a esta importante y grave patología, verdadera demanda social, como así lo corrobora el elevado número de pacientes que acuden diariamente a nuestras consultas.

Esta Unidad de Hipertensión se proyecta en una triple faceta:

a) Clínico-asistencial.
b) docente (conferencias, charlas, seminarios, cursos, reuniones científicas, etc.).
c) investigadora (estudios multicéntricos, clínicos, retrospectivos farmacovigilancia, tesis doctorales, etc.).

Desde su creación y hasta el momento presente el dinamismo ha sido creciente. La participación en proyectos multicéntricos nacionales e internacionales, la asistencia clínica a numerosos pacientes, la

mayoría de ellos en la edad media de la vida, en plena actividad profesional y vital revela y nos anima a perseverar en esta noble tarea. La mejor labor clínica vá en beneficio de la ciencia, y a su vez, la investigación nos permite hacer una mejor medicina, la preocupación por los pacientes verdadero paradigma y meta de todos nuestros afanes, desvelos y preocupaciones científicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABENZA ROJO, JM. Situación actual de los derechos del enfermo. N. Arch. Fac. Med. (Mad.) 42: 551-554; 1984.
2. ALLEN ME. Buena Práctica Clínica en Europa. Pub. Rostrum Essex, RM7 7DA, U.K. 1991.
3. ALLOZA JL. Función de los Comités de Etica y de Investigación en los hospitales. Med. Clin. (Barc.) 81 258-260; 1983.
4. BREWIN TB. Truth, trust and paternalism. Lancet 1: 490-492; 1985.
5. BRUGUERA M. Publicar en inglés o publicar en castellano. Dos opciones que no deberían ser contrapuestas. Gastroenterol. Hepatol. 16: 223-225; 1993.
6. DOSIK, GM. LUNA, M. VALDIVIESO, M. McCREDIC, KB, GEHAN EA, GIL EXTREMERA B, etal Necrotizing colitis in patients, with cancer. Am. J. Med. 67: 646-656; 1979.
7. ECO U. Cómo se hace una tesis doctoral. Teorías y procedimientos de investigación, estudio y escritura. Ed. Gedisa, S.A. Barcelona, 1993.
8. FYE WB. The literature of American Internal Medicine: A historical view. Ann. Intern. Med. 106: 451-460; 1987.
9. GCP. Good Clinical Practices. Dolansky B associats, Inc. New York, 1987.
10. GALENDE DOMINGUEZ I. Normativa legal española sobre ensayos clínicos con medicamentos. Farmacoterapia 10: 246-250; 1993.
11. GIL EXTREMERA, R. RICO IRLES J. et al. Estudios sobre la lactacidemia y su significación clínica. (I), (II), (III), (IV), (V). Rev. Clin Esp. 134: 419-424; 543-552; 135: 35-46; 431-439; 247-253; 1974.
12. GIL EXTREMERA, B. Aspectos clínicos de la leucemia aguda. Actualidad Med. 62: 679-697; 1977.
13. GIL EXTREMERA, B. Inmunoterapia del cáncer. Rev. Clin Esp. 142: 281-291; 1976.
14. GIL EXTREMERA, B. FERNÁNDEZ LLORET, S. Importancia de la lacticorraquia. Rev. Clin. Esp. 145: 159-163; 1977.

15. GIL EXTREMERA, B. Tratamiento del cáncer con BCG. Actualidad Méd. 63: 214-222; 1979.

16. GONZÁLEZ DE SUSSO MJ. "Problemas éticos en investigación clínica", en García Alonso F, Bakke OM. Metodología del ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve, Ed. Doyma, Barcelona, 1991.

17. GRINER, PF. HUTH, E. Research in General Internal Medicinal. Ann Intern. Med. 96: 518-519; 1982.

18. GUERRERO, J. GARCÍA MORILLAS, M. GIL EXTREMERA, B. Erill S. Serum protein binding of surfisoxazole and diazepam in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxical, 25: 255-258; 1987.

19. HUTH EJ. ¿Cómo escribir y publicar trabajos en ciencias de la salud?. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, 1992.

20. L'ABBE KA, DETSKY, AS, O'ROURKE K. Meta-analysis in clinical research. Ann Intern. Med. 107: 224-233; 1987.

21. LEVINE RJ. New International Ethical Guidelines for Research Involving Human Subjects. An. Int. Med. 119: 339-341; 1993.

22. MOROWITH, HJ. The Oath. Hosp. Pract. 25: 125-126; 1990.

23. RAMÓN Y CAJAL S. Reglas y consejos sobre la investigación científica. En "Obras literarias completas". Ed. Aguilar, Madrid, 1950.

24. RAMÓN LAPORTE J. Principios básicos de investigación clínica. Edición Ergón S.A. Madrid, 1993.

25. RODRÍGUEZ MONTES, JA. Consideraciones éticas sobre la investigación biomédica. Rev. Clin. Esp. 178: 101-102; 1986.

26. ROZMAN C, FOZ M, HERRANZ G et al. Manual de estilo. Publicaciones biomédicas. Medicina Clínica. Doyma S.A., Barcelona 1993.

27. SIERRA BRAVO R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. Metodología general de su elaboración y documentación. Paraninfo S.A. Madrid, 1986.

28. TERRADA ML, LÓPEZ PIÑERO JM, ALEIXANDRE R, et al. Indice de citas e indicadores bibliométricos de revistas españolas de medicina interna y sus especialidades. Doyma S.A. Barcelona, 1990.

30. VILLAR J. Ciencia sobre aguas turbulentas. Med. Clin (Barc.) 101: 625-628; 1993.

¿Cuál es tu deber? El enfermo, no la enfermedad.

XIX. ETICA Y MEDICINA

Etica o moral (del latín moralis, costumbre) puede entenderse como el estudio de la conciencia humana en relación al bien y al mal. Se considera una disciplina normativa cuyo fin es configurar una accción relativa a lo bueno y a lo malo. La vida en sociedad ha obligado desde tiempos lejanos a determinar la conducta humana, en tanto que los actos pudieran afectar, de manera favorable o desfavorable, a los demás. Las normas o reglas aceptadas por cada sociedad han servido para regir el comportamiento humano; y eran tenidas por morales si concordaban con lo que era adecuado o digno de ser cumplido.

En las últimas décadas, los grandes avances científicos y tecnológicos han impulsado el progreso y el bienestar social a niveles inesperados hace nó mucho tiempo. En la medicina, los procederes diagnósticos y terapéuticos han permitido que procesos incurables y desconocidos que fueron verdaderas plagas para nuestros antepasados -enfermedades infecciosas, por ejemplo- hayan pasado en muchos casos a tener un interés bibliográfico o histórico. Pero cada eslabón de progreso paga algún tributo social, personal o moral. Muchas de las preocupaciones del pasado que actualmente aparecen superadas han dado lugar, sin embargo, a un nuevo planteamiento de las actitudes sanitarias. Criterios deontológicos, éticos o morales, particularmente ante el paciente terminal, que parecían inmutables per se, son motivo de controversia, análisis y debate en un primer plano científico y social.

Es particularmente ante el enfermo incurable o terminal donde la práctica médica adquiere su verdadera dimensión siendo precisas

además de la competencia científica los saberes en el campo del humanismo, de la ética y de la moral. Si se considera que los planteamientos éticos fuesen válidos para todos los individuos de diferentes razas, credos y culturas no debería ser preciso hablar de una ética médica. En realidad esta ética no sería mas que la traslación al plano médico las normas que rigen la moralidad humana. Pero ocurre que los avances médicos se suceden a tal velocidad que los esquemas clásicos de la moralidad parecen ir a remolque de aquellos, como un desfase entre la ética tradicional y la problemática actual biomédica: transplantes de órganos, interrupción del embarazo, manipulación genética, calidad de vida, eutanasia, etc. Por tanto, es preciso hacer un alto y reflexionar ante este vendaval de ideas, espúreas y nocivas muchas de ellas, que pueden arruinar los sólidos cimientos del verdadero edificio paciente/médico.

La preocupación por los aspectos éticos y el cuidado al paciente en fase terminal ha sido el punto de partida de la joven Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Las metas de esta naciente sociedad médica son las de recordar a los profesionales de la medicina que "cuidar es tan necesario como curar". Como fruto del esfuerzo y de este planteamiento filosófico ha surgido el manual de "Cuidados Paliativos", en cuyas páginas se recogen las recomendaciones de la Sociedad y la actitud ante los pacientes terminales. Los hospitales actuales están diseñados y orientados hacia la asistencia -curar o restablecer la salud perdida-, la investigación y la docencia; y más escasamante hacia los aspectos paliativos de la enfermedad.

La eutanasia (muerte feliz) vocablo de plena actualidad social y científica era acuñado por Francis Bacon en el siglo XVII. Sin embargo, la opción para ayudar a morir con dignidad es la medicina paliativa nó la eutanasia. En estas sencillas y profundas palabras se resume el pensamiento de la SECPAL, es decir el respeto a la vida y a la condición humanas que tan certeramente recogiera Hipócrates en su inmarchitable juramento.

El nuevo Código Penal la contempla prácticamente despenalizada en su artículo 147.4. Eliminar a partir de su aprobación a un padre anciano, a un malformado o un deficiente no supondría jurídicamente pena alguna. Erradicar a los que no producen o sólo

causan gastos es algo que las sociedades más avanzadas proponen con un inusitado cinismo. Actitud egoísta e inhumana de dejar "hacer huecos" para que los sanos puedan vivir mejor.

Muchas de las leyes en este campo no suponen un mayor "progreso humano" sino un regreso en la escala filogenética. Los médicos con sentido vocacional, que somos mayoría, respetamos el juramento hipocrático: "Y no daré ninguna droga letal a nadie, aunque me lo pidan, ni sugeriré un tal uso". En versión actual de la Asociación Médica Mundial reza así: "Guardaré el máximo respeto hacia la vida humana, ya desde el momento de su concepción".

La **competencia profesional** es el primer deber hacia el enfermo. No puede olvidarse que atender a un paciente no consiste en aplicar fríamente unos conocimientos científicos y tecnológicos, sino más bien es entender y valorar que ese cuerpo que tratamos de curar es la parte material la envoltura tangible, mortal y biológica de una **persona**, mientras que lo más auténtico del ser -el alma, la psique- es la que siente y sufre la enfermedad. El paciente que deposita su confianza en nosotros como solución o remedio a sus dolencias estamos obligados a responder con eficacia, profesionalidad y afectividad. Ese armónico equilibrio de requisitos y cualidades pueden resumirse en arte, ciencia y oficio. Este oficio vendría a ser como el conjunto de saberes orientados a restaurar las alteraciones de un organismo enfermo. Pero la actuación del médico, y en general, del personal sanitario debe ser algo más sutil, imperceptible y humanizado. Desde la sonrisa franca al saludo afectuoso, o desde la exploración cuidadosa a las palabras amables.

El paciente, tanto o más que la terapéutica requiere un trato como persona con sus peculiaridades y circunstancias, y nó como un simple número o caso clínico. A veces el diálogo paciente-médico puede plantear dificultades atribuibles a factores sociales, culturales o éticos. Los profundos cambios de la sociedad actual han colocado esta relación en un plano diferente. Las exigencias sociales, el profano cientificismo de los medios de comunicación, o la plétora asistencial de las instituciones sanitarias son algunas de las razones que expliquen los problemas actuales.

El entendimiento de la unidad vital que es el ser humano (alma y cuerpo) es el verdadero punto de partida del binomio médico-enfermo. La experiencia enseña que el paciente necesita del médico que lo examine y lo comprenda como un todo; y nó como portador de dolencias o de órganos enfermos.

Los que anhelamos y combatimos por una convivencia más humana estamos empeñados en la tarea de una mejor medicina; una ciencia más personal y un mayor respeto a la dignidad humana. La actitud médica descansa en la seguridad y serenidad, derivadas de una adecuada preparación profesional, que junto a la delicadeza en el trato y en el respeto a la intimidad sirven de apoyo a una fructífera relación con el individuo enfermo. Esta relación ha ido evolucionando con el devenir del tiempo. Desde la remota antigüedad con la figura del mago, brujo, pasando ulteriormente por la del sacerdote, samaritano, educador, compañero y amigo.

Una adecuada síntesis en perfecto equilibrio de todos estos componen tes, junto a la ciencia y técnica precisas podrían ser el punto de partida de un buen médico, un buen clínico que atiende y comprende a sus pacientes.

Uno de los cometidos más difíciles en la tarea clínica es la información pronóstica. Tarea que implica en primer lugar al paciente y a los familiares más cercanos. Este cometido médico a veces tiene dificultades e incógnitas. La primera a dilucidar es si debemos comunicar siempre al paciente el alcance de su mal, la realidad en toda su crudeza, o más bien, éste debe quedar enmascarado en una "mentira piadosa" o una velada verdad. Mientras que en los países anglosajones decir "toda la verdad" es moneda corriente; en España la situación no es del todo igual. Cuando se trata de problemas serios e incurables no todas las personas desean conocer realmente la magnitud del problema, y son la familia los recipiendarios del secreto diagnóstico. Porque no hay dos personas iguales ni responden de forma similar a los grandes desafíos de la vida es por lo que el médico no puede ni debe actuar de manera monocorde en todos los casos. Así como cada paciente sufre la enfermedad a su manera y precisa un tratamiento individualizado, de igual forma hay que actuar en lo referente al pronóstico. La postura acomodaticia a cada

caso, partiendo del viejo adagio, "no existen enfermedades sino enfermos" es la más apropiada.

Nosotros, los médicos, al asumir la responsabilidad de tratar a una persona enferma estamos obligados a prestarle atención en dos planos complementarios: los aspectos somáticos y psíquicos del individuo. Esta doble actuación adquiere especial valor en las situaciones graves.

No es fácil atender a los problemas psicológicos que plantea una enfermedad terminal. En cierto modo, la enfermedad vá más allá de la persona que la sufre incluyendo a toda la unidad familiar. Esto es aún más cierto en las enfermedades cancerosas, donde el proceso es lento y queda tiempo para meditar y prepararse para aceptar el desenlace final. En las situaciones agudas (más frecuente en individuos jóvenes) el primer problema acuciante es superar el **miedo** a lo desconocido; este miedo provoca crisis de angustia y ansiedad en muchos casos. El terror a la nueva situación genera reacciones muy variadas que oscilan desde una depresión profunda hasta una alegría patológica.

El desesperado padre hizo que se administrase la extremaunción a la muchacha. "Mi pobre niña se dió cuenta del peligro y comprendió su debilidad. Yo la preparé para la resignación ante la voluntad divina. Si alguien hubiera escuchado las conversaciones que manteníamos los tres, mi mujer, mi hija y yo, en las que intentábamos convencer a la pequeña de la futilidad de este mundo, de la feliz muerte de los niños, no lo habría hecho sin los ojos húmedos" (Leopoldo Mozart 1765).

La familia es parte integrante del devenir clínico del paciente, la enfermedad y del postrer momento ...¡el morir! La calidad de la interacción del médico con el núcleo familiar afecta profundamente al paciente; aunque el interés de éste no puede quedar subordinado al de su familia, no es menos cierto que el médico que olvida la realidad familiar comete un grave error clínico. Los familiares y amigos forman parte de la realidad del enfermo; y esto es aún más cierto en España donde, en general, tan arraigados son los lazos familiares.

Los médicos con frecuencia asistimos a situaciones dramáticas que precisan todas nuestras dotes profesionales y psicológicas para ganar la confianza y colaboración del paciente. No se trata de prolongar artificialmente la vida, ni llegar al encarnizamiento terapéutico, pues toda vida parece tener un ciclo diáfano que concluye en un momento determinado sin que haya que buscar paraísos artificiales. Como en toda relación interpersonal no existen reglas unívocas. A veces los esfuerzos para ocultar al enfermo su situación pueden ser contraproducentes.

La experiencia ajena, así como la mía propia, me ha enseñado que el paciente terminal es sabedor de su estado, si bien, muchos de ellos no lo reconocen abiertamente,parece existir una especie de "pacto de silencio" respecto a la índole de la dolencia, que a veces incluso aumenta el propio miedo. Al asumir voluntariamente la responsabilidad de tratar a un enfermo grave, moral y legalmente estamos obligados a continuar prestando la atención que cada paciente precise. Obviamente, los cuidados estarán en consonancia con el estado clínico y el posible beneficio, utilidad, que podamos ofrecer, la posibilidad de su aplicación y la aceptación por parte del paciente.

Toda profesión es un servicio. La complejidad de la sociedad moderna exige la división del trabajo; unas profesiones acompañan a otras y se complementan entre sí hacia el objetivo final de la ayuda a los demás.

En la vigente cadena asistencial junto a la tarea insustituíble del médico está la labor del personal de enfermería, auxiliar, manutención y administrativo. Cada uno en su faceta es importante porque todas se complementan entre sí; trabajar en equipo es aunar los esfuerzos y superar el individualismo infructuoso por un objetivo común... ¡la curación del paciente!

CALIDAD DE VIDA Y ENFERMEDAD

En relación con la problemática relacionada con la ética la investigación médica se encuentra en una fase de pleno dinamismo. Su interés alcanza a los clínicos, a los pacientes y a toda la sociedad.

Es innegable la necesidad de investigar. La investigación científica y tecnológica han cambiado desde nuestra manera de vivir a la modificación del espectro de las patologías actuales. Desde la quasi erradicación de ciertas enfermedades infecciosas, al mejor conocimiento de los factores de riesgo cardiovasculares. Pero no es menos cierto que la investigación puede acarrear ciertos riesgos, incluso devastadores.

Todo ello explica la necesidad de establecer ciertos controles y límites legales y éticos. La imagen del investigador de semblante bondadoso y paternal es ya un cliché histórico. Los nuevos tiempos y las circunstancias actuales obligan a mantener controles... pues, se han cometido graves desmanes históricos en nombre de la ciencia.

En 1989, FREIS y cols. planteaban, con cierto escepticismo, la asociación epidemiológica entre la intervención médico preventiva y los indicadores de mortalidad. El desarrollo tecnológico de los países occidentales está propiciando la mayor longevidad de los individuos, gracias a los esfuerzos y avances en la morbilidad y mortalidad de determinadas patologías, particularmente cardiovasculares. Este progreso ha ido, sin embargo, en detrimento de los aspectos psíquicos, emocionales, personales; y en suma, en la calidad de vida de los individuos. Se ha estado más preocupado por conocer los "entresijos" de cualquier "máquina moderna", que de investigar los aspectos psicosociales de la salud y de la enfermedad.

Una de las consecuencias de esta deshumanización o alejamiento de los valores humanos de la enfermedad (en sus fases más extremas de "encarnizamiento" diagnóstico o terapéutico) ha sido la creciente insatisfacción, tanto de los profesionales de la salud, como de los propios pacientes. La intervención clínica cada vez más instrumentalizada derivaría en una interacción más fría y mecanizada; en suma, menos humanizada pudiendo relegar al individuo enfermo a la consideración de "caso clínico", dato numérico o patología determinada. Estas razones, entre otras, justifican la necesidad de desarrollar la investigación hacia los aspectos relacionados con la "calidad de vida" de los individuos.

Nuestro grupo también se ha incorporado a las nuevas tendencias de una mayor consideración científica, clínica y humana en todo lo concerniente con el término de nuevo cuño, *calidad de vida*, concepto multidisciplinario, multifactorial, y por tanto complejo.

La calidad de vida es un fenómeno subjetivo y objetivo a la vez, cambiante y dificilmente cuantificable. Como sinónimos se han empleado los conceptos de felicidad, satisfacción, equilibrio psíquico, mental o personal, valores materiales, económicos, educación etc. Es decir, la calidad de vida es un concepto sín límite, tal vez, inabarcable, y ello dificulta su definición. Para ORTEGA y GASSET la felicidad radica en "encontrar algo que nos satisfaga plenamente". Esta afirmación plantea dos interrogantes; una, conocer en qué consiste el estado subjetivo de completa satisfacción; y dos, determinar las condiciones para alcanzar el primer objetivo. La infelicidad es "el desequilibrio entre nuestro ser potencial y nuestro ser actual" (ORTEGA). La calidad de vida está relacionada con el bienestar y con la satisfacción personal en un sentido amplio.

La calidad de vida podría definirse como "la sensación de bienestar que tiene el individuo con su propia vida y con el medio que le rodea". Se distingue un bienestar objetivo (factores económicos, educación, trabajo, vivienda, salud y sistema sanitario, medio ambiente, etc.); y, otro subjetivo o percibido (satisfacción personal, interacción social y familiar, control conductual y emocional, etc.

Se distinguen cuatro modalidades de calidad de vida: a) calidad de vida con desarrollo unifactorial del bienestar, objetivo o subjetivo. Esta forma es desequilibrada o disarmónica; b) calidad de vida individual, con predominio del bienestar subjetivo y pobre desarrollo del objetivo; c) calidad de vida social, donde los aspectos sociales objetivos de desarrollo prevalecen sobre el bienestar percibido; y, d) calidad de vida compensada y equilibrada.

La calidad de vida puede y debe aplicarse al vasto campo de la medicina. La patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, hipertensión, arterioclerosis) y la oncológica están siendo, por nuestro grupo, motivo de diversos estudios prospectivos actualmente en fase de realización. Los objetivos de estas investigaciones pueden sintetizarse en tres grandes apartados:

a) Objetivo descriptivo. En este se analizan las diferentes situaciones originadas por la enfermedad y la terapéutica.
b) Objetivo analítico y correlacional. Se basa en el estudio de las interrelaciones de estos parámatros.
c) Objetivo terapéutico. Se comparan distintas opciones terapéticas para una misma patología, a través de ensayos controlados y randomizados. Puede comprobarse la respuesta farmacológica, duración, supervivencia, toxicidad, calidad de vida, etc.

La calidad de vida se evalúa por medio de sendas "escalas" que comprenden: 1) Indice psicológico de bienestar general, 2) perfil de valoración de síntomas subjetivos. En el primer apartado se incluyen una amplia serie de items alusivos a como se ha encontrado el sujeto en la última semana: ¿Cómo se ha sentido en general? (de excelente humor, de muy buen humor, de muy buen humor en general....); ¿durante la última semana, se ha sentido preocupado por alguna molestia o dolor? (todo el tiempo, la mayor parte del tiempo, etc.). De esta forma se configuran las sucesivas cuestiones, que una vez obtenidas por parte del paciente se someten a su valoración numérica o cuantitativa.

En suma la investigación considerada en términos generales o bien los referidos a un proyecto concreto es necesaria y forma parte de la libertad del individuo para dar respuesta a las múltiples interrogantes del mundo que nos rodea. Esta libertad para buscar la verdad científica es un bien ético de importancia capital. "...pues al igual que todas las demás verdades, la verdad científica no tiene que rendir cuentas mas que así misma y a la Verdad Suprema, que es Dios...".

Ilustrísimos señores académicos "es innegable que las cosas sencillas son las que más conmueven los corazones profundos y las inteligencias más elevadas". En el recuerdo de estas hermosas e históricas palabras, deseo ofrecer el esfuerzo, el trabajo y la ilusión a esta Real Academia, no como el ocaso de un periplo vital, sino como el punto de partida de nuevas interrogantes y de proyectos futuros.

He dicho

BIBLIOGRAFÍA

1. AZNAR COSTA J, GIL EXTREMERA B y Grupo THEMA. Modificaciones de la calidad de vida con el tratamiento antihipertensivo. Estudio THEMA. Hipertensión 10: 229-237; 1993.

2. BARCIA D. Ethical Aspects of the Doctor-Patient Relationship. Eur. J. Med. 2: 301-304; 1993.

3. BARONDESS, JA. The training of the Internist, with some messages from practice. An Intern. Med. 90: 412-417; 1979.

4. CASTILLO VALERY A. Etica médica ante el enfermo grave. Ed. Jims S.A. Barcelona, 1986.

5. COOK ML. The End of Life and the Goals of Medicine. Arch. Int. Med. 153: 2718-2722; 1993.

6. DOHERTI, DJ. Ethical permissible. Arch. Intern. Med. 147: 1381-1384; 1987.

7. Editorial. Mantener artificialmente una vida. Lancet (ed. esp.) 23: 47-48; 1993.

8. FERNÁNDEZ LÓPEZ JA, HERNÁNDEZ MEJÍAS R. Calidad de vida: algo más que una etiqueta de moda. Med. Clin. (Barc) 101: 576-578; 1993.

9. GARCÍA BARBERO, M. La enseñanza de la ética médica. Jano, 33: 295-297; 1987.

10. GARÓFANO MP, MOYA M, GIL EXTREMERA B, SÁNCHEZ J. Quality of life ininpatients with end-stage renal disease. Study of 156 cases. Eur. J. Int. Med. 4: 301-310; 1993.

11. GIL EXTREMERA B. Etica y medicina. Actualidad Med. 69: 182-188; 1987.

12. GIL EXTREMERA B. Mozart: el artista, el hombre, el enfermo. Actualidad Med. 66: 35-44; 1980.

13. HOGNESS MD. What about the patient? N. Engl. J. Med. 313: 689-690; 1985.

14. KOSHLAND JR. DE. Helth care: more access and more cures. Science 262: 1495; 1993.

15. LITOVSKA S, NAVIGANTE A. Etica y oncología. Neoplasia 10: 169-175; 1993.

16. MALDONADO MARTÍN A, OLIVA VIZEDO JA, AZNAR COSTA J. GIL EXTREMERA B. Quality of life in hypertensive patients treated with captopril versus hydrochlorothiazide. A study of 1182 ambulatory patients. Eur. J. Int. Med. (acepted).

17. MILLER HI, GUNARY D. Serious flaws in the horizontal approach to biotechnology risk. Science 262: 1500-1503; 1993.

18. REYNOLDS RC., CARSON, RA. The place of humanities in medical education. J. Med. Edu. 51: 142-143; 1976.

19. SÁNCHEZ ALHAMA J, GIL EXTREMERA B. Calidad de vida y cáncer. An. Med. Intern.(Mad) 9: 563-567; 1992.

20. SAUNDERS CM. Cuidados de la enfermedad maligna terminal. Salvat ed. SA. Barcelona, 1980.

21. SOLS A. Despedida y aliento. Rev. Clin. Esp. 178: 240-242; 1986.

22. WARREN KS. The humanities in medical education. Ann. Intern. Med. 101: 697-702; 1984.

DISCURSO DE CONTESTACION

POR EL

ILMO. SR. DR. D. JOSE RICO IRLES

Es muy importante en la vida de una persona, y privativo de muy pocas, el ser elegida miembro de la Real Academia. Este es el momento que hoy vive el Prof. Gil Extremera. Y me siento sumamente honrado en ser yo el que proceda a darle la mano y el espaldarazo, como tantas veces hice, para que pase a la Academia como Numerario.

Conocí al Prof. Gil Extremera como alumno de Medicina, con 20-21 años y recuerdo exactamente el momento. Fue en la Clínica de Médica II del Prof. Peña Yáñez, siendo Jefe de la Consulta el Prof. Juan Antonio García Torres y Médico Adjunto otra bellísima persona, el Dr. D. Juan Alcalá López.

Allí hizo sus primeros aprendizajes en la anamnesis y la exploración a los enfermos. Más adelante y como Médico en las Salas de Medicina Interna, en la Escuela del Prof. Peña le conocí más profundamente. Era Médico Interno, de los que se alojaban en lo que hoy es nuevo Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de San Cecilio, con sus tiquets para la comida, rigurosamente contados por el Administrador, y sus jornadas ininterrumpidas de atención a los enfermos del Hospital. Entonces no se libraba y se dormía cuando se podía. En un ambiente de austeridad increíble, en el que yo también me había educado, se atendía a los pacientes y hasta había tiempo sobrado para hacer investigación clínica.

Creo que en algún momento más de su vida he estado presente.

Recordaré siempre la tarde en que me llevó a su padre a mi consulta. Con un buche de papilla de bario y una radioscopia le

diagnostiqué la enfermedad que acabaría con su vida. Recuerdo también las largas horas de preparación de su tesis doctoral, cuya redacción ayudé a confeccionar con la mayor ilusión del mundo. Recuerdo los momentos iniciales de su noviazgo con la que hoy es su esposa y compañera paciente, Trini, a la cual debe sin duda tantas horas tranquilas que poder dedicar a la investigación y a la Música, su otro gran amor. Recuerdo, en fin, para no agotar los recuerdos, el día en que tras dura y reñida batalla obtuvo su Catedra de Medicina Interna. Ese día, sin poderlo evitar, lloré. Y lo hice porque, por encima de múltiples lances que en la vida surgen yo le ofrecía con cariño de hermano mayor lo que tanto anhelaba. :ser catedrático. ¡Cosas de la vida! Yo había vuelto de un largo viaje. Y en respuesta a tantas cosas, (el me entiende), aquí estaba mi pobre persona para hacer feliz a otra. Dios sabe el porqué de cada cosa.

Hoy, una vez más, aquí me tiene el Prof. Gil Extremera. Estoy seguro de que el padrino en esta ocasión hubiera sido Juan Antonio García Torres. Juan Antonio, mi hermano mayor y compañero en la Adjuntía, me transmitió a mí el relevo y aqui estamos una vez más ante un feliz acontecimiento. El Prof. Gil Extremera, aquel muchacho aplicado, estudioso y lleno de inquietudes llega hoy a la Academia.

Bienvenido seas.

Natural de Campillo de Arenas (Jaen), venido muy pronto a Granada en el seno de una familia humilde y honrada, Blas Gil Extremera inició sus estudios de Medicina. Siempre aplicado. Siempre estudioso. En la Catedra del Prof. Peña Yañez, nuestro común y querido Maestro, aprendió todo lo fundamental que hoy sabe de Clinica y comenzó a hacer esa dificil investigacion aplicada que en España se hacía por los años 60. Hoy nos trae como bagaje un trabajo ímprobo, realizado desde sus inicios como docente, que se traduce en 161 publicaciones en revistas nacionales y extranjeras, 245 comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales, 18 libros y monografias y 13 premios científicos. No está mal para empezar.

Ademas de ello, el Prof. Gil Extremera pasó su epoca de "Wanderjahre", como antes era obligado, permaneciendo un par de veranos en la Universidad de Oxford para familiarizarse con la lengua y la Medicina anglosajonas; y posteriormente en la Universidad de Texas, en el Anderson Hospital y en la Universidad de Harward, totalizando más de 2 años de estancia y de publicaciones en EEUU.

Habría que añadir que, a todo esto, junto al Prof. García Torres colaboró sistemáticamente en la redacción de "Actualidad Médica" por lo que a su muerte fue nombrado Editor de la misma. Desde 1976 era ya Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina. Y que en la actualidad es Jefe de Servicio del Departamento Asistencial de Medicina Interna, anterior Director del Departamento Docente de Medicina; y últimamente ha sido nombrado Vicerrector de Centros, Institutos y Relaciones con Intituciones Sanitarias por el Rector Magnífico de la Universidad de Granada. O traducido a román paladino: ¡el responsable del campus de la Salud! ¡Ahí es nada!

Y posiblemente olvide algo más. Pero creo que es suficiente.

Todo un récord.

El Prof. Gil Extremera ha querido presentar como discurso de Ingreso en la Real Academia una panorámica de la Medicina, tocando de pasada muchos puntos de interés que nos vienen a dar una vision de conjunto de lo que hoy entendemos como Medicina, tanto en el pasado como en el presente y futuro.

Y no solo alude a los aspectos puramente históricos o científicos, sino que tambien hace referencia a aspectos tales como la Docencia, la Investigacion y la Etica en Medicina.

Todo ello está unido por un hilo común:el deseo de la sintesis, tal como uno de los más recientes y brillantes academicos exponia en su discurso de entrada en fechas proximas.

Yo intentaré responder a sus planteamientos con la mayor brevedad, buscando tambien la sintesis. Y haciendo hincapié en algunos extremos que considero del máximo interés.

En el **bosquejo historico que hace de la Medicina hasta llegar a nuestros días,** ¿Qué añadir?

La evolución de la Medicina es un fragmento de la evolución de la Humanidad. Y así, desde los primeros atisbos de inteligencia, en que un Neanderthal o un Cromagnon colocara a otro humano una rama de árbol para corregir una fractura y con ello hiciera la primera misión de médico (curar), hasta nuestros días en que los cientiíficos se afanan por conocer el mapa del genoma humano, han transcurrido muchas vicisitudes. Se ha pasado de la Etapa Mágica a la Religiosa y de allí a la Científica, como definiera A. Compte, y en ella nos encontramos.

Inspira respeto y a la vez angustia ver el penoso avance a lo largo de tantos milenios. Inspira también alegría y esperanza contemplar los frutos de tanto esfuerzo, muchísimos de ellos anónimos: otros recogidos por la Historia.

Porque ¿dónde está el nombre del primero que cosió una herida o hizo un torniquete? ¿O del que descubrió las propiedades sedantes del opio? ¿O el descubridor de la hipnosis? ¿O el que descubrió los remedios naturales del arbol de la quina, allá en la profundidad de la selva amazónica?... Y tantas y tantas. La escuela de COS, de donde viene la figura señera de Hipócrates, no nace de la nada, sino de una serie de experiencias acumuladas y transmitidas.

Hasta que empiezan a conocerse nombres y apellidos. Y entonces, y a través de la Historia, comenzamos a conocer a muchos hombres que nos traen en volandas hasta nuestros conocimientos actuales. "Natura non fecit saltum". Tampoco la Medicina actual surgió de la nada, sino de una suma increíble de esfuerzos sucesivos y coordinados que culminan en lo que es hoy.

Aunque hay hitos en este avance. Por ejemplo, la frase de HIPOCRATES de que "En la Naturaleza nada hay que suceda sin una causa concreta" es la base de todo lo que viene despues. La expresión de PARACELSO: "El grado supremo de la Medicina es el Amor", es una tremenda pincelada en este cuadro en el que el hombre, creado por Dios, recuerda su fuente y tambien a autores antiguos:

"Nos hiciste Señor para Ti, y nuestro corazón estará inquieto hasta que descanse en Ti". El "Omne vivum ex vivo" de HARVEY enlaza con la expresion de VIRCHOW: "Omne vivum ex celula". El mundo se va conociendo cada vez más en sus pequeñeces. El final de la idea sería el descubrimiento de la molécula de hemoglobina por PAULING e ITANO en 1949, con lo que entra en escena la "enfermedad molecular" y la aportación de OCHOA y KORNBERG, que, al descubrir los mecanismos de la síntesis biológica del DNA en 1959, abren los caminos para la comprensión de otro micromundo: el código genético que HOLLEY, KHORANA y NIREMBERG (1968), comienzan a describir. Y así hasta hoy en que se habla de la Medicina Nuclear.

Pero el hombre es cuerpo y es alma. O soma y psique. O materia y espíritu.

Y en esa lucha por comprender su doble vertiente, también se ha seguido una evolución angustiada hacia arriba. En busca de su ser completo. Esto se presta a mil disquisiciones filosóficas. No entramos al envite y nos limitamos a exponer los hitos fundamentales. Asi, el código Hipocrático en el que el médico jura por Palas Atenea que no atentará contra la vida ni aun en el mismo momento de su concepción. O a lo largo de la Edad Media en que, si bien no hay progresos materiales técnicos, la idea del Cristianismo cuaja en la creación de leproserías, hospitales o asilos. O en la Edad Contemporánea en la que surge la frase luminosa de PARACELSO ya comentada.

O, en fin, en el siglo XIX en que SIGMUND FREUD intenta meterse en el interior del alma con su método del Psicoanálisis. ¿Qué ideas pasarían por la mente de aquel judío agnóstico en su consulta de la Berggasse de Viena mientras estudiaba aquellas enfermas aquejadas de neurosis? ¿Qué le haría inclinarse por la líbido como fuerza primera del hombre? ¿Tan solo la observación? ¿O la imaginación? ¿O su propio subconsciente?

Y ya en el siglo XX, despues de que Von BERGMAN hablara de que la enfermedad pasa por "neurosis, biosis y esclerosis", VIKTOR VON WEISZAECKER intenta abordar al enfermo íntegralmente en su Medicina Antropoloógica; y Balint sienta el concepto de "Medicina

Psicosomática". Y entre nosotros, ROF CARBALLO se yergue en uno de los representantes de esta visión integral, y grita que: "el hombre entero, completo, inquieta, inspira temor... La totalidad del hombre asusta al médico". Lo cual es un grito de atención para que sigamos en el camino de ese hombre entero. Ese hombre que se niega a morir intubado en un cubículo de UVI y que pide humanidad en la actuación médica:

¡Oh Señor!, concede a cada uno
su muerte personal;
el morir que emana de cada vida,
para que ésta tenga así
amor, sentido y aflicción.

REINER MARIE RILKE

Porque el gran peligro en esta lucha ante la muerte no es ella misma "sino el quedarse solo, sin el soporte afectivo de los demás"

De propósito pasaré muy por encima de los temas concretos que afronta el Prof. Gil Extremera, y que son fruto de su experiencia personal. También mi larga, ya, vida médica me autorizan a decir algo, aunque me equivoque.

Creo que los **trastornos motores esofágicos**, que tuvieron su primera constatación a propósito de la achalasia (antes llamada cardioespasmo), se han ampliado considerablemente gracias a los estudios de un español-catalan: JUAN RAMON MALAGELADA, Presidente de las últimas jornadas Europeas de Gastroenterología (Barcelona 1993) y más joven que yo. Su larga estancia en los EEUU le ha proporcionado los medios suficientes para profundizar sus estudios y acrisolar la larga tradición de la Escuela Catalana de Digestivo.

Respecto al **ulcus péptico y en concreto al Campylobacter**, (hoy Helicobacter) mi opinión es contraria a pensar que este germen sea realmente agente causal del ulcus gastroduodenal. Se le quiere implicar también en la etiopatogenia del cáncer gástrico, y de la gastritis crónica (al menos en alguna de sus formas). No creo que

haya que esperar mucho por ahí aunque los descubrimientos de los australianos Warren y Marshall pusieran sobre el tapete esta cuestión.

El tema de **la litiasis biliar** es sumamente apasionante. Sobre ella ha trabajado el grupo del Prof. Gil Extremera y ha sido objeto de alguna tesis en colaboración. Lo más novedoso aquí es sin duda alguna la terapéutica. Lo que hasta hace poco era una intervención quirúrgica no exenta de riesgo y de estancias nunca inferiores a los 8 días, hoy, gracias a la cirugía laparoscópica, se ha hecho una intervención menor en muchos casos. El otro aspecto es el aumento de su incidencia en el mundo occidental, debido principalmente a la terapia hipolipemiante que provoca una mayor eliminacion de colesterol por la bilis.

En **la cirrosis hepática** yo me atrevo también a decir que poco se ha avanzado en su etiopatogenia. Desde su descripción por MORGAGNI y después por LAENNEC, con su término desde el principio discutido (¿kirros=amarillo o skirros=duro?), la causa íntima sigue siendo un misterio aunque esté claro el concepto: "la unidad del síndrome se debe a la uniformidad de la reacción hepática frente a las diversas noxas" (HETENYI). Porque al fin y al cabo la cirrosis es un síndrome anatomoclínico en el que confluyen factores causales diversos: alcohol, virus, fármacos, tóxicos, ...

El otro gran tema de trabajo habitual del Prof. Gil Extremera es **la hipertensión arterial.**

Mucho se ha investigado hasta hoy:y poco lo que es conocido, salvo que hay una hipertensión esencial, otra de origen renal y en pocos casos es la causa una estenosis de arteria renal o factores endocrinos o metabólicos.

Y ¿qué hacemos con las hipertensiones transitorias en el sujeto aparentemente normal? ¿Y las hipertensiones "de bata blanca"? ¿Qué cifras son ciertas en un sujeto que viene a hacerse una revisión habitual? ¿Qué son los ruidos de KOROTKOFF, en los que se basa todo el conocimiento inicial de la hipertensión arterial? Lo que sí ha proliferado enormemente es el número y variedad de agentes hipo-

tensores o antihipertensivos. Y se intentan establecer pautas de tratamiento que en cada caso dependen de la susceptibilidad del individuo; y se buscan otros fármacos y se multiplican las investigaciones sobre los antagonistas de los canales del calcio... etc. etc. ¿Es la sal un agente patógeno? ¿O por contra es el calcio? Buen camino a seguir. Adelante, que todo esfuerzo es poco.

Otro tanto ocurre con la **diabetes mellitus** en su relación con la hipertensión, con el famoso "síndrome X" de REAVEN, con **los oligoelementos,** de los que hace pocos años sabíamos que actuaban en las reacciones enzimáticas como activadores o inhibidores de los procesos enzimáticos. Y poco más. Y ahora mismo seguimos sabiendo... poco más. Aunque unos comprimidos de cinc administrados a un cirrótico modifiquen la respuesta a la reacción inmunológica cutánea. En la práctica, poco más.

Y conste que no soy un nihilista. Creo en la Medicina y en su progreso. Pero también creo que estos se van produciendo muy lentamente. Y el tamiz del tiempo los hace ver con mejor perspectiva. ¿O es que no recordamos el descubrimiento de la desoxicorticosterona (DOCA) por KENDALL y el clamor que levantó el efecto inmediato de su aplicación sobre los pacientes de artritis reumatoide? ¿Qué pasó después?

No puedo pasar por alto, porque es un envite muy grande, sin referirme a la docencia, la investigación y la ética en Medicina.

Hoy asistimos a una revolución en **la docencia en Medicina**. Desde los años en que se tomaban apuntes de lo que decía el profesor, y esto era lo válido (magister dixit)... hasta hoy en que, a nivel de pregrado seguimos... con lo mismo. Y sin embargo ahí están en Europa los planes de estudio vigentes.

Es imperativo el cambio en las formas de enseñar. Mil veces se ha escrito en las Memorias de Cátedra (por otra parte muy útiles porque enseñaban a pensar) cuáles eran los objetivos docentes... para después, obtenida la plaza seguir con los mismos sistemas que hemos aprendido de nuestros antecesores. Aunque la lección magistral sigue siendo válida, no puede hacerse de ella la única forma de

exposición o de transmisión de saber. Hoy asistimos a un abuso de los metodos complementarios de Enseñanza (diapositivas, transparencias, etc) para adornar la clásica "lección magistral". Esta es la dura verdad en un 90% de los casos. En el Comité de Expertos de la UNESCO se recomienda: "la nueva ética de la educación tiende a hacer al individuo dueño y autor de su propio progreso". Y también que la parte práctica sea superior a la teórica, para lo que se crean los llamados "talleres de trabajo" (por cierto, qué mal suena la palabreja, traducción literal de "atelier". ¿No sería mejor hablar de "gabinetes o de grupos de trabajo"?).

En un intento de suplir la dialéctica por la práctica, al menos a medias, hubo un tiempo en que se llevaba el enfermo a clase. Son famosas las exposiciones, primorosas, magistrales, de docentes como D. Misael Bañuelos o el Prof. Peña Yañez entre nosotros. En Madrid era famoso por su calor e histrionismo el Prof. Jiménez Díaz. Recuerdo a un compañero que siempre que iba a Madrid, asistía a las clases de D. Carlos porque le emocionaba su apasionamiento al presentar a un enfermo ante sus alumnos.

Hoy esta fórmula no es posible muchas veces. El paciente, consciente de sus derechos sociales, se niega rotundamente a ser llevado a clase. Y no tenemos más remedio que aceptar su razón. Aunque ello también suponga una inmadurez en sus ideas ciudadanas. En Alemania he tenido ocasión de ver pacientes con grados académicos o profesionales elevados que colaboraban con el Profesor a sabiendas de que ello repercutía en un futuro, en tener buenos médicos para la sociedad. Pero España va por detrás en todo esto.

De todos modos la enseñanza de pregrado tiende a asimilarse a la de Centroeuropa. Al estudiante se le va a exigir desde el comienzo de sus estudios que frecuente el Hospital, primero desde los puestos más humildes (ayudar a trasladar una camilla, asistencia primaria a un accidentado, etc.) hasta llegar a los menesteres más elevados. Esa es la base de la nueva planificación docente, ya en ciernes entre nosotros.

A nivel de postgrado, y aunque con muchos defectos, la formación del Médico Residente es sin duda uno de los grandes logros en España. Nosotros discrepamos francamente en el tipo de examen

que se realiza para el ingreso en el famoso MIR, porque distrae enormemente al alumno desde la mitad de sus estudios en el pregrado; pero una vez dentro del sistema, la enseñanaza entra por ósmosis, independientemente del buen o mal profesor que haya alrededor. Esto es muy importante: ¡se difumina la figura del Maestro! O al menos se transforma. Naturalmente que esta afirmación, que es exclusivamente mía, requiere matizaciones. Pero la base de los conocimientos que recibe el "aprendiz" está al alcance de él mismo: no tendrá más que saber elegir.

He aquí la transformación del sistema. Lo que nosotros tendremos que enseñarle es la educación de su capacidad de percepción. El resto lo pondrá el interesado. Esta es la época de la vida, los "Arbeitsjahre", en los que se debe acrecentar todo tipo de conocimientos; y en los que se debe aprovechar al mejor para interesarle por la Universidad. Si no hacemos esto, pocos quedarán que sepan transmitir saberes, incluso con los matices que antes decíamos.

Y de la mano de la Clínica viene la **INVESTIGACION**. ¿O no? Y me lo pregunto sinceramente. Porque clásicamente hemos venido afirmando que la base de la tarea universitaria está en esta triple vertiente: docencia, asistencia e investigación.

Sobre la docencia ya hemos dicho algunas palabras; por cierto, revisoras del concepto. La asistencia es, en todo caso, la base y fundamento de nuestro quehacer médico. Yo no seré buen docente si no soy un buen médico, volcado en el enfermo. En él, como paciente, como persona, está la fuente y justificación de mi "ser médico". Yo puedo además enseñar mientras asisto.

Pero es mucho más difícil que yo realice investigación si estoy volcado en las dos facetas anteriores. En todo caso, los médicos podemos hacer investigación aplicada, es decir, compilar una serie de datos que hemos observado y que pasarán a un tercero para su valoración y tratamiento. De aquí la necesidad de un trabajo en equipo. Pero en todo caso, una parte de ese equipo hará el trabajo asistencial: otros harán la labor de compilación de datos y su tratamiento estadístico adecuado.

Esa tarea de investigación debe ser inculcada ya en el alumno a nivel de pregrado. Leo unas líneas a propósito de la reincorporación de las Universidades Alemanas del Este a las de la Bundesrepublik:

"Las ciencias sufrieron muchísimo (en el periodo anterior comunista) porque tuvieron que orientarse sólo al marxismo-leninismo. Las publicaciones tenían que ser acordes con el sistema. Las ciencias naturales también sufrieron... pues se concentraron en proyectos ambiciosos aplicados a la industria; y no se centraron en la investigación básica. La ciencia, en la D. D. R., no era estimulante ni para el intelectual ni tampoco para el estudiante."

Afortunadamente, nosotros no estamos en esta situación. Pero hay otra que nos amenaza: "Los estudiantes... se concentran hoy en despachar los estudios con eficacia y rapidez; y en coleccionar todos los certificados necesarios. Estos estudiantes son casi inmunes a la chispa intelectual que debería saltar del profesor a los estudiantes". (Prof. RUDIGER BAYER. Univ. Kassel). ¿Podríamos aplicarnos nosotros estas frases? Atención, se refieren a la República Democrática Alemana (D. D. R.).

Hoy la Investigación en España sigue siendo la hermana menor de la Universidad. Leía hace poco: "Científicos españoles: excelentes pero pocos".

El Prof. MAYOR ZARAGOZA, Director General de la Unesco, presentó recientemente (enero 1994) el primer informe mundial de la Ciencia. En él se ve que, aunque desde 1982 hasta 1992 se ha producido un incremento del gasto en investigación y en investigadores por 1.000 habitantes de población activa, España está en el tercer lugar por la cola en investigación de Europa, por encima tan sólo de Portugal y Grecia. Es cierto que la aportación para investigación ha pasado de un 0'2 % del PIB a un 0'9%. Pero nos queda mucho que andar.

Y es que la investigación de hoy exige seriedad ante todo.

Estas son las bases para hacer una buena investigación que aconseja el Wissenschftsrat (Consejo Superior de Investigación) a los investigadores del Este recién incorporados a la democracia:

- renuncia a toda ambición de carrera
- concentrarse en el trabajo científico
- no mirar a las tentaciones de dinero y poder
- organizar menos y pensar más.
- elaborar ideas (propias y ajenas) para que nazca la chispa intelectual que atraiga a estudiantes e investigadores.

Bueno. Ahí queda eso. Aunque no todo es negativo. Aparte el incremento del presupuesto dedicado a investigación, el número de publicaciones españolas en las revistas de más prestigio internacional se ha triplicado entre 1982-92. Pero insisto: hay que trabajar con seriedad. Y en el mundo de la Medicina aún estamos lejos de eso. El científico clínico tiene que hacer ante todo buena clínica: y después buscar buena colaboración investigadora.

Y añado: lo primero creo que se hace. Lo segundo aún no.

Debo terminar asumiendo el envite que me larga el Prof. Gil Extremera sobre ETICA Y MEDICINA. Prometo ser breve.

Etica y moral son términos complementarios aunque no iguales. Etica (del griego etiké) se define como "la parte de la Filosofía que trata de la moral y de las obligaciones del hombre". Moral (del latín *moralis*, adjetivo y *mos*, sustantivo = costumbre) es lo "concerniente al fuero interno; es la ciencia que trata del bien en general y de las acciones humanas en orden a su bondad o malicia". Etica es el tratado de la moral. La Moral es la propia esencia de la ética.

Y la Moral nace de la libertad del hombre. Esa libertad es la que hace del hombre un sujeto moral, que cuando actúa libremente es "padre de sus actos".

En plena época de confusión, cuando se niega la existencia de Dios por los filósofos y pensadores, cuando se elabora una "Teología de la Muerte de Dios" (OSKAR KULLMANN)... ¡Qué difícil es mantener firmes todas las afirmaciones que con toda claridad ha expuesto el Prof. Gil Extremera!

La vida y la muerte, el aborto y la eutanasia salen a flor en primer lugar.

Y a continuación todos los progresos de la ciencia: la inseminacion artificial, la hibridación, el trasplante de órganos... Todo son retos para el hombre nuevo.

Es ésta una época de ideas muy confusas. Es epoca de tener ideas muy claras. Y el Prof. Gil Extremera las tiene. Porque ha estado en contacto con el hombre doliente, el hombre enfermo, que es el motivo primero de toda nuestra actuación en la vida médica.

Nada que decir del aborto. La versión moderna del Código Hipocrático dice, una vez más: "guardaré el máximo respeto hacia la vida humana, ya desde el momento de su concepción". Mediante el aborto la madre no aprende a amar; sino que asesina a su propio hijo para resolver sus problemas" (Madre TERESA DE CALCUTA).

Pero sí queremos dedicar las ultimas líneas al tema actualísimo de la:

EUTANASIA

La esperanza media de vida en la población española, y en todo el mundo occidental ha crecido enormemente en los últimos años. Y por otra parte, la equivocada política social de reducir la natalidad a todo trance (desde la anticoncepción hasta el aborto) ha llevado a una sociedad en la que, como ya presumía GOETHE, "es posible que el mundo llegue a ser un gran hospital y cada hombre sea el enfermero del otro hombre" (1789).

Vivimos una sociedad vieja, cada vez más vieja. Y más cómoda. Nos asusta el sufrimiento.

Y de aquí la eutanasia (*eu* = buena; *tanatos* = muerte). Morir sin sufrir.

El asunto es grave, muy grave. Y lo estamos ya palpando en los hospitales: la mayor parte de la población hospitalaria rebasa los 80 años. Esto lo estamos viviendo a diario.

El costo económico de ello hace temblar a la Sanidad. Hay personas que se llaman en el argot médico "vegetales": han sobrevivido a una grave enfermedad a costa de quedar inmóviles o incapaces, necesitando cuidados constantes. De ahí cada día más la llamada a la eutanasia. Es "el fracaso del éxito" de la Medicina.

Y sin embargo, sin entrar en consideraciones religiosas, hay quien razona que "la legalización de la eutanasia supondría un grave paso hacia la inseguridad personal entre los enfermos graves, los inválidos y los ancianos". Y se recuerdan los recientes casos de Wupperthal (Alemania) en que una enfermera hizo morir por compasión a 16 pacientes; o el de Lainz (Austria) en que una enfermera y tres auxiliares asesinaron a 19 ancianos para poner fin al sufrimiento (las apodadas "ángeles de la muerte").

Hemos hablado de los "vegetales" humanos. ¿Quién sabe si esa persona carece de sentimientos e ideas y mucho menos si desea o no salir de este mundo? Y de los depresivos: la depresión es una situación de enfermedad que es reversible. Pasada esa situación el paciente desea volver a vivir. Es lo que contaba Julio Verne (tan leído cuando jóvenes) en *Las desventuras de un chino en China*, en que el protagonista desea en un momento de desengaño y de ruina que alguien le quite la vida. Y cuando vuelve a amar la vida ha de sortear mil peligros para conseguir salvar ese don tan precioso.

Finalmente, nos referiamos al sufrimiento. Sin entrar en otras razones, hoy hay medios más que suficientes para evitar el dolor. No es necesario matar para hacer que una persona no sufra.

Hasta hoy, los intentos de declarar la eutanasia positiva como un proceder legal habían fracasado: en EEUU (referendum en el estado federal de Washington) o en el Reino Unido (un proyecto que fue rechazado por la Cámara Alta y ha quedado relegado). Es posible que la sociedad materialista y loca que vivimos vuelva a intentar la aprobación. Mientras escribo esto, Holanda se ha convertido en el primer país europeo que ha aprobado la eutanasia activa.

Para los médicos, está claro desde el Código Hipocrático (siglo V antes de Cristo), que trabajamos para salvar vidas y proporcionar la

mejor calidad de vida. Sin recurrir, eso sí, al "ensañamiento terapéutico".

El Código Deontológico vigente en España dice textualmente: "El médico no promoverá intencionadamente la muerte de un paciente; ni cuando el enfermo o sus allegados lo soliciten, ni por alguna otra exigencia. La eutanasia u homicidio por compasión es contrario a la ética médica".

No tiene que avergonzarse el científico de sentir la incógnita del más allá. Es lo que consciente o inconscientemente busca todo hombre nacido bajo el sol.

A la luz de estas palabras todo lo anterior cobra sentido. Ciencia, estudio, búsqueda... ansia infinita de trascendencia.

¡Ay mi Señor,
si yo pudiera hallar un nido
que me acogiera en esa próxima morada;
no únicamente
en este pobre corazón estremecido!

TENNESSE WILLIAMS

Bienvenido a esta Academia. Pasa y toma sosiego en ella. Porque a la sombra de la serenidad y del amigo, encontrarás, lugar para la luz, y el razonar y el grato discrepar. No en balde la idea de la Academia nació en Grecia con Platón a la sombra de un jardín y se recreó en la Italia renacentista.

Ahora serás académico por vida.

Como siempre, con la mano y el abrazo, bienvenido.

He dicho.