

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE NOVIEMBRE DE 2003

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

**GEROCOMIA, UNA ETAPA EN LA HISTORIA
DE LA GERIATRÍA**

***GEROCOMIA, A STAGE IN THE HISTORY
OF GERIATRICS***

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

**EL MODELO CANINO EN LA TERAPIA GÉNICA
DEL GLIOBLASTOMA**

***THE CANINE MODEL IN THE GENE THERAPY
OF GLIOBLASTOMA***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA IZQUIERDO ROJO

Académico Correspondiente

GEROCOMIA, UNA ETAPA EN LA HISTORIA DE LA GERIATRÍA

GEROCOMIA, A STAGE IN THE HISTORY OF GERIATRICS

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

Resumen

Se examina la evolución de la atención médica y social del anciano en el periodo histórico que tal cometido se conoce con el término de Gerocomia. Se analizan las razones históricas que la hacen comprensible y las que imponen, ya avanzado el siglo XIX, su superación con la diferenciación clínica del enfermar del anciano, incorporando con ello un capítulo nuevo a la patología que recibirá el nombre de Geriatria.

Abstract

It is studied the evolution of medical and social attention to aged persons in the historical period, and this task is known under the name of Gerocomia. They are analyzed the historical reasons that make it understandable and the ones which, in the last part of the 19th century, impose its superseding due to the clinical differentiation of the process of aged persons getting ill; in this way, a new chapter is added to the pathology which will be called Geriatrics.

Para el historiador, un periodo del pasado, cualquiera que sea su meta, sólo resulta comprensible si se le examina conociendo el influjo que en él ejerció lo que le antecedió y sabiendo lo que sucedió tras concluir. Esta afirmación era preciso recordarla, por ser válida, para que cobre verdadero significado la etapa que con el

rótulo de Gerocomia va a ser sometido en esta comunicación a esquemático análisis y que por su contenido es parte de una 'Historia de la Geriatría' en curso de ejecución¹.

Comprende temporalmente la etapa de este estudio unos tres siglos, bien colmados, de la historia de la Medicina europea, con su inicio en los años finales del siglo xv y su término en los que son comienzo del siglo xix. La sociedad europea de estas tres centurias ofrece características que la diferencian de la medieval, aunque en ella perdura su segmentación en los dos sectores tradicionales, el minoritario que reúne a la clase dominante, poseedora del poder político y que disfruta de privilegios, entre otros el del cuidado profesional de su salud, y la población, urbana y campesina, mayoritaria, que como en la Edad Media vive en desamparo y de la que se carece de fuentes documentales para conocer su situación sanitaria, la de los ancianos en nuestro caso.

La sociedad europea moderna, que pone marco a este trabajo, va a mostrar rostro algo distinto en su clase dominante, pues a nobles y jerarquías eclesiásticas con poder heredado, se incorporan, desde el Renacimiento, los integrantes de un sector social enriquecido, y en ocasiones ennoblecido, por su actividad comercial, el estamento de los mercaderes, primera manifestación social de una burguesía que en etapa histórica posterior consolidará una posición política dominante.

Resulta comprensible que el humano deseo, siempre vigente en la historia de la humanidad, de prolongar la vida propia y alejar de ella los deterioros de la vejez se traduzca en anhelo que busque lograrse con el auxilio médico, pero lo que era cometido profesional individualizado, con expresión escrita en los 'regimina' medievales, ahora el médico tiene que ofrecerlo al más amplio sector social que integra la clase dirigente.

Pero en este servicio médico los recursos de que ahora dispone no han experimentado enriquecimiento ni mejor valoración en su posible eficacia. Las conquistas hechas por la Medicina desde el siglo xvi no aportan hasta el siglo xix novedades que mejoren el auxilio que del médico puede esperar el anciano. Las recomendaciones que incluye el texto galénico *De sanitate tuenda* y mantuvieron plena vigencia durante la Edad Media siguen siendo de aceptación no disputada.

¹ Una primera versión compuesta con intención docente se editó en 1991 con el título *Historia de la Vejez. Gerontología. Gerocultura. Geriatría*.

Lo que si aporta mudanza a la etapa en estudio es la proliferación de una literatura que difunde la invención de la imprenta y es exigida por el sector social capacitado, social y económicamente, para reclamar para sus ancianos el auxilio del médico. Esta literatura, con el nombre genérico de Gerocomia, cobra realidad desde el mismo inicio de la Edad Moderna, y perdura, sin apenas cambios en su oferta, hasta las primeras décadas del siglo XIX.

La capacidad operativa del médico queda limitada al ofrecimiento de recursos preventivos para los deterioros de la edad; en las enfermedades del anciano los conocimientos del profesional nada nuevo se ha añadido a los que elaboraron con los médicos griegos, codificó Galeno, fueron transmitidos a la medicina medieval y ratificaron, con su labor de traductores, los humanistas médicos del siglo XVI.

El anciano enfermo sigue siendo considerado como un enfermo adulto de edad avanzada y perdura, soterrada, la sentencia griega que identificaba la ancianidad como enfermedad incurable, criterio que sostuvo Aristóteles y que Galeno, con toda su autoridad, no consiguió rebatir.

Estas consideraciones previas eran precisas para poder entender históricamente la situación del anciano enfermo en la Edad Moderna y el contenido y límites de una literatura conocida con el término, hoy en desuso, de 'gerocómica', que no recogen los actuales diccionarios de las lenguas habladas pero que en la Edad Moderna sirvió para designar el régimen de vida que conviene a los ancianos; con este significado el abate Prevost lo incluye en su *Manual Lexique* (1775) y asimismo figura en el Diccionario de Trévoux. A su equivalente actual, la Gerontología, corresponde el régimen de vida, dietético e higiénico, aconsejado por los médicos a los ancianos.

La Gerocomia, el cuidado del anciano, tiene su primera expresión escrita en las obras de los médicos italianos Gabriele Zerbi y Marsilio Ficino, ambas publicadas en 1489; la de Zerbi se titula *Gerontocómica*² y la de Ficino compone la tarde tercera ('de vita longa') de su libro *De triplici vita*; en las dos se ofrecen las recomendaciones dietéticas y los consejos higiénicos que heredados de la cultura médica griega aceptaron los médicos medievales, árabes y cristianos.

² G. ZERBI: *Gerontocómica, scilicet de senum cura atque victu*; Sobre este autor y su libro cf. H. FLENKER: 'Die Gerontomia des Gabriele Zerbi'; Tesis de la Universidad de Kiel, 1966.

Iniciado el siglo XVI, repiten los ofrecimientos de los dos médicos nombrados, Stromer, en 1537, en su *Decreta médica de senectute*, y Filaretus que publica en 1545 su *Gerocómica*; posterior en tres años es la edición de una obra de Villingen³ y a las décadas finales del siglo corresponde el libro escrito por Brisianus⁴.

En el transcurso del siglo XVII la literatura gerontológica, obra de médicos, ninguna novedad añade a la que fue ofrecida por los profesionales renacentistas, y esta conclusión la confirman los libros de Tobías Venner y de Stainer⁵ y la obra *De senectute* (1641) de Melchior Sebitz (Sebizius). La ausencia de novedades perdura en el Setecientos, si hacemos abstracción de las 'disertaciones' académicas de Georg Ernst Stahl (1710) y Friedrich Hoffman (1725).

Los autores nombrados exponen sus criterios sobre el cuidado que la vida del anciano requiere en textos escritos en latín, lo que lleva a pensar se buscaba limitar su lectura a los médicos con educación académica, pero la demanda, creciente, del sector social con capacidad para acomodar sus vidas a las normas que ofrecían los tratados de Gerocomia, inducen a ampliar la oferta libresca en lenguas habladas. Se traducen primero obras con anterioridad editadas en latín y luego textos cuyos autores redactan en lenguaje común.

El tratado 'de vita longa' de Ficino se traduce al alemán en 1521 y del de Villingen se hizo asimismo edición alemana. En francés redacta su obra Laurent Joubert, un *Regime de la santé* (1570) que buscó desterrar errores populares en el cuidado del anciano; la obra de Joubert se edita el mismo siglo en versiones latina e italiana; en francés aparecieron los libros de Chesne⁶ y Dalincourt⁷ y en el siglo XVIII, también en francés la obra de Robert⁸. En idioma inglés se redactaron en 1624 la *Medicina Gerocómica* de sir John Floyer y la de Georg Cheyne⁹.

Los idiomas preferidos en las obras que buscaron acercarse a los ancianos sorteando la intervención médica, italiano, francés, alemán

³ GEORG PICTORIUS VON VILLINGEN: *Tuendae valetunidis ratio dialogis septem conscripta*; 1549. Traducida al italiano (1550) y al alemán (1561).

⁴ GIROLAMO BRISIANUS: *Geræologia*; 1583.

⁵ T. VENNER: *Via recta ad vitam longam*; 1628; STAINER: *Gero-comicon sive diatetiam regimen de conservanda senum sanitate*, 1631.

⁶ J. DU CHESNE: *Le portrait de la santé... et particuliere de bien asinement et longuement vivre*; 1620.

⁷ DALINCOURT: *Le bonheur de la vie ou le secret de la santé*; 1666.

⁸ MARIE-JACQUES-CLAIR ROBERT: *De la vieillesse*; 1777.

⁹ G. CHEYNE: *An essay of health and long life*; 1724

e inglés, dan testimonio de las naciones en las que ejerció mayor presión social el estamento de los privilegiados.

Lo que ofrecen, con nula originalidad, los médicos, y quedan mencionados sus textos más representativos, lo repite, con el ejemplo de su propia experiencia, Luigi Cornaro¹⁰, noble veneciano que vivió juventud disipada y consiguió superarla sometiéndose a una personal norma de conducta atendida al principio básico de la sobriedad. Contando 83 años, longevidad sorprendente en su siglo, redacta Cornaro la historia de su conducta en el libro *Trattato della vita sobria*, que publica en 1558, donde ofrece consejos con los que, siguiéndolos, el alcanzó vejez saludable; el texto del *Trattato* lo reelabora tres años más tarde y en fecha posterior hace una versión definitiva de sus consejos con el título *Discorsi della vita sobria*. A la obra pertenece esta rotunda sentencia: «el hombre puede gozar de un paraíso terrenal después de los ochenta años», y añade esta alusión personal: «no moriré de enfermedad sino por disolución»; formulación de un ideal que la sociedad europea secularizada persigue hasta nuestros días.

La obra de Cornaro tuvo amplia aceptación en la sociedad de su tiempo y en los dos siglos que a ella siguieron; con reiteración se edita el texto de los *Discorsi* en el original italiano y en versiones al holandés, al inglés y al alemán, países con temprana y próspera burguesía; la traducción española no se realiza hasta bien avanzado el siglo XVIII. Colaboró en esta labor difusora el médico italiano Bernardino Rammazzini, que adapta y comenta la obra de Cornaro en 1771¹¹; quien más contribuyó a conservar la actualidad de los *Discorsi* de Cornaro fué el jesuita alemán Lessius¹².

La literatura médica y la de eruditos y hombres de Iglesia que también participan en la difusión de los consejos gerontológicos, responde a una realidad social, evidente en el estamento de los privilegiados, en la que eran habituales usos y costumbres capaces de ocasionar deterioros orgánicos y discapacidades que desembocaban en vejez prematuras. Dan testimonio de esta realidad opiniones médicas de las que ahora sólo recordaré algunos ejemplos que recojo de un estudio mío sobre la situación de los ancianos en la

¹⁰ Sobre L. Cornaro cf. WILLIAM B. WALKER: 'Luigi Cornaro, a renaissance writer of personal hygiene'; *Bull. Hist. Med.* (1954); 28:525-34.

¹¹ RAMAZZINI: *Principum valetudine tuenda commentatio*, 1711.

¹² LEONARD LEYS (LESSIUS): *Higiasticon, seu vea ratio veletudinis bonae et vitae... integritate ad extremam senectute*; 1614

España de los Austria¹³. El primero la ofrece la obra del médico Luis Lobera¹⁴, que estuvo al servicio de la corte del Emperador Carlos V; su experiencia en el tratamiento de nobles y dignidades eclesiásticas le llevó a escribir el *Banquete de nobles caballeros* (1530), que ofrece, para sus encumbrados pacientes, normas dietéticas cuyo incumplimiento conducía, como era opinión generalizada de los médicos, al padecimiento de dolencias, todas ligadas a desórdenes orgánicos, que calificó, gráficamente, como 'enfermedades cortesanas'.

A este género literario corresponden, en la literatura renacentista española, los libros de los médicos Francisco Núñez de Coria (*Avisos de sanidad*; 1572) y Blas Álvarez de Mirabal (*Conservación de la salud del cuerpo y del alma*; 1599, con reimpresión en 1601)¹⁵, donde este autor describe 'los remedios y auisos' que permiten dilatar la vida 'por algunos años más', en la línea argumental de Cornaro.

Otro médico español, contemporáneo de los citados, Cristóbal Méndez, redactó en 1553 un libro de original factura, describiendo los ejercicios, hoy diríamos deportes, adecuados a las distintas edades de la vida y beneficiosos para la conservación de la salud¹⁶; la práctica del ejercicio físico, preserva, afirma, de deterioros corporales y retrasa la vejez, edad en la que ya cualquier ejercicio es inútil, pues como recoge la sentencia clásica, la ancianidad es enfermedad incurable.

Un hombre de Iglesia, el obispo cortesano Antonio de Guevara¹⁷ ofrece consejos higiénicos a nobles ancianos en algunas de sus 'cartas familiares'; particularmente ilustrativa es la que escribió en 1523 al comendador Luis Bravo, pues en ella, con la autoridad de Galeno, le advierte cuan peligrosa es la vejez: «es [la vejez] de tan monstruosa condición, le dice, que ni es enfermedad acabada ni es sanidad perfecta», opinión acorde, el criterio se repite, con la vieja identificación ya comentada de vejez como enfermedad.

¹³ L. S. GRANJEL: *Los ancianos en la España de los Austria*; Salamanca, 1996.

¹⁴ Cf. L. S. GRANJEL: 'Luis Lobera de Avila'; *Médicos Españoles*; pp. 13-40; Salamanca, 1967.

¹⁵ Cf. L. S. GRANJEL: 'La obra de Álvarez de Miraval'; *Médicos Españoles*; pp. 93-116.

¹⁶ C. MÉNDEZ: *Libro del ejercicio corporal y sus provechos*; Jaén, 1553; cf. L. S. GRANJEL: 'La obra de un médico giennense'; *Seminario Médico* (1990); 42:13-35.

¹⁷ L. S. GRANJEL: 'El capítulo médico en la obra literaria de Fray Antonio de Guevara'; *El ejercicio médico y otros capítulos de la Medicina Española*; pp. 147-66; Salamanca, 1974.

Al tiempo que se editan obras que limitan su pretensión a actualizar consejos con vigencia que se remonta a la medicina griega, algunos médicos abordan en las obras que escribieron el estudio de la patología del anciano, y este empeño está presente, recordando testimonios, en las que escribieron los médicos italianos, David de Pomis en el siglo XVI, Aurelio Anselmi al inicio de la siguiente centuria y en el siglo XVIII el francés Jean Astruc. Estas tres obras, por lo que suponen en el propósito de diferenciar el modo de enfermar del anciano, piden una más atenta referencia.

David de Pomis, médico de ascendencia judía y al servicio del Senado veneciano, publicó en 1588 el libro *De senum affectibus*, en el que menciona y busca explicar clínicamente las dolencias que considera más frecuentes en la vejez, figurando en esta relación los dolores articulares, padecimientos renales, vértigos, la apoplejía y las disfunciones en la función visiva; el propósito de individualizar una patología propia de la vejez, si tal fué la intención de David de Pomis, no se logró pues ni sus descripciones clínicas ni los recursos que ofrece para aquellos padecimientos difieren de los que todos los médicos de la época incluían en sus estudios sobre la patología del adulto; no puede por ello aceptarse la afirmación de los historiadores Mecchia y Florio¹⁸ que presentan la obra de David de Pomis como testimonio de un 'spirito veramente geriatrico'; serán preciso avances científicos y cambios sociales todavía lejanos para que sea inicial realidad el reconocimiento, cuando finaliza el siglo XVIII, de una patología específica de la vejez.

El propósito buscado por David de Pomis lo repite, iniciado el siglo XVII, el médico Aurelio Anselmi, al servicio de Vincenzo I Gonzaga, con su obra *Gerocómica* que publica en 1606; en este libro se ofrece un planteamiento sistemático de la problemática asistencial del anciano, apoyado, desde luego, en la autoridad hipocrático-galénica sin que estén ausentes referencias a las teorías sobre la ancianidad sostenidas por Platón y Aristóteles con el obligado recuerdo al *De senectute* de Cicerón.

El cuerpo de la obra de Anselmi se compone de tres 'libros' que examinan, el primero, las teorías vigentes en la época sobre la génesis de los deterioros en la vejez y una posible explicación de la longevidad; el libro segundo reproduce las normas dietéticas y consejos higiénicos aceptados y ofrecidos por todos los médicos en la

¹⁸ Sobre David de Pomis, cf. ALDO MECCHIA y LUIGI DI FLORIO: 'Cenni de Geriatria in un 'opera del medico Umbro Davidi de Pomis'; *Pág. Stor. Med.* (1966); X, 2:28-62.

línea clásica defendida por Galeno y vigente en la Edad Moderna; el último libro, el de propósito más prometedor, reúne un catálogo de padecimientos que Anselmi considera peculiares de la vejez, pero en estos relatos patográficos Anselmi, al igual que David de Pomis, no consigue superar los límites de la ciencia médica de su tiempo y las descripciones que hace de dolencias y su tratamiento, como las que incluye en su obra David de Pomis, no permiten otorgar diferenciación clínica a la patología del anciano.

Las obras de Pomis y Anselmi son tributarias de una realidad imperante en el saber médico de su época, su incapacidad para superar la herencia clásica a la que se suma la realidad social que imposibilita, por carencia de adecuadas instituciones hospitalarias, realizar exámenes conjuntos de enfermos adultos y ancianos padeciendo similares procesos clínicos, único modo de descubrir la posible acción de los deterioros orgánicos de la vejez en el curso clínico de dolencias comunes. La subordinación de Anselmi a la tradición griega y su acatamiento al saber y la práctica médica de su tiempo, y que es evidente en sus descripciones clínicas, no permiten aceptar el juicio del historiador Cecarelli¹⁹ al presentar a Aurelio Anselmi como 'precursore della moderna geriatria'.

Valoración histórica distinta merece la obra del médico francés Jean Astruc, profesional con ejercicio en París, quien en 1762 dictó, en el centro hospitalario donde ejercía, un curso, que no llegó a publicarse, sobre enfermedades del anciano que los historiadores Zenan y Corcos²⁰ han examinado estudiando el manuscrito de la obra. Lo que de ella importa destacar es la novedad evidente en sus explicaciones clínicas, si las comparamos con las que figuran en las obras de David de Pomis y Aurelio Anselmi.

En el siglo XVIII los avances de la medicina teórica y las enseñanzas que permitió obtener el comienzo de la práctica hospitalaria son justificantes históricos suficientes para explicar la novedad que ofrecen las 'lecciones clínicas' de Jean Astruc, con su inicial reconocimiento de una patología propia del anciano, consecuencia de los deterioros que ocasiona el envejecimiento alterando la feno-

¹⁹ U. CECARELLI: 'Un precursore della Geriatria: Aurelio Anselmi e la Sua Gerocomicia'; *Att. Acad. Storia. Arte Sanit.* (1961); II, A, 27:155-72

²⁰ FREDERICK D. ZENAN: 'Somelittle-known classics of old-age medicine'; *J. Amer Med. Ass.* (1967); 200: 446; ALAIN F. CORCOS: 'Jean Astruc on old age: A man of his time'; *Clio Med.* (1983); 18, (1-4): 141-53. La obra de ASTRUC, titulada *Traité des maladies des vieillards*, compone un Ms. de 378 pp., que se conserva en la Cornell University Library.

menología de dolencias generales, imponiendo en ellas un distinto curso clínico y alterando su pronóstico. El hecho, cuya razón se ignora, de que no fuesen editadas las 'lecciones' de Astruc fué causa de que el capítulo del saber médico hoy conocido con el rótulo de Geriatría no se introdujera en la literatura médica hasta el siglo XIX por la aportación de profesionales con sostenida labor hospitalaria y que se consolida con la obra de Jean Martín Charcot.

Charcot, como Astruc y luego otros médicos del Ochocientos, basó su contribución al conocimiento de la patología del anciano en una sostenida labor clínica realizada en el hospital parisino de la Salpêtrière; un abundante material patográfico le permitió componer sus 'leçons' «sobre las enfermedades de los ancianos y los padecimientos crónicos»²¹, que este es el título de la obra de Charcot. No corresponde aquí hacer su comentario, pero sí recordar sus conclusiones pues constituyen el adecuado epílogo a la historia de la Gerocomía.

Habla Charcot de las enfermedades que pudo estudiar en pacientes ancianos hospitalizados y lo observado y confirmado le permite concluir: «El proceso de la edad (...) establece en virtud de modificaciones fisiológicas, diferencias profundas en el fenómeno patológico (...) Existen diversas enfermedades que presentan un carácter especial en la vejez», y concluye: «pienso que he dicho bastante para convencer de que hay una patología senil». Esta patología, propia de la ancianidad, recibirá de Nascher, en 1909, el término de Geriatría.

La diferenciación en el enfermar del anciano, que se elabora desde las 'lecciones' de Charcot, con el precedente de la obra de Astruc, tiene su explicación histórica en la influencia conjunta de logros médicos, de una política asistencial que impone cambios en la institución hospitalaria y de una distinta sensibilidad social; dicho en otros términos: los avances decisivos de la patología médica; la efectividad de una nueva actividad hospitalaria que reúne a enfermos de distintas edades afectados de dolencias similares, y una sensibilidad social que lleva a los médicos a cumplir su actividad curadora fuera del cerrado mundo de quienes ostentaban el poder y se habían reservado la utilización del saber médico.

La Geriatría, puede afirmarse con criterio histórico, surge en el

²¹ Las *Leçons sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques* alcanzan su cuarta edic. en 1880; se tradujeron al alemán en 1880 y al inglés en 1881; la versión castellana tiene fecha de 1883.

ámbito de la sociedad contemporánea, bien diferenciada con respecto a edades precedentes, en su triple faceta social, económica y política.

INTERVENCIONES

Prof. Pérez Pérez

En primer lugar felicitar al conferenciante, Prof. Sánchez Granjel por la magnífica exposición que nos ha hecho sobre un tema muy interesante.

Quiero significar que debe quedar claro que la geriatría es la rama de la medicina que se ocupa de las enfermedades del mayor y la geriontología es ciencia nueva que se plantea como objetivo prolongar la perspectiva vital del hombre —más años a la vida y más vida a los años—, modernamente se entiende que ambas ciencias deben estar apoyadas en la psiquiatría como ciencia fundamental para el conocimiento de las enfermedades mentales, surgiendo así la psicogeriatría y la psicogeriontología. Reitero mi felicitación.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La documentada conferencia que Luis Sánchez Granjel nos ha traído y expuesto en la Academia, no podía ser de índole menor, de un hombre con tanto conocimiento y tantas horas de reflexión como él tiene y sobre este campo.

Ha mencionado a Luis Lobera de Ávila, médico particular del Emperador Carlos V, con las importantes recomendaciones higiénico-dietéticas en el *Banquete de nobles caballeros* que en su segunda edición titulada *Vergel de Sanidad*, y a Francisco Núñez de Coria donde en su obra *Avisos de Sanidad* aborda el uso del baño como complemento indispensable del ejercicio físico. También Francisco Valles, donde en las *controversias médicas y filosóficas*, señala como el ejercicio corporal es *un elemento fundamental para poder prolongar la vida del ser humano, junto con una buena higiene alimenticia, el cuidado corporal y la práctica adecuada del acto sexual y el sueño*.

Del mismo modo ha hablado de obras en inglés, francés e incluso alemán sobre la acción en el envejecimiento. No por corregir pues

el profesor Sánchez Granjel lo tiene publicado y comentado, sino por ampliar a lo que el ha mostrado de *Cristóbal Méndez*, sobre *El libro del ejercicio y de sus provechos*, que es el primer tratado que se edita en lengua vernácula, y no en latín, o en griego, y nada menos que en 1553, muy anterior a otras posteriores de mayor renombre, si bien lo hace como ciudadano de Jaén —aunque tal como describe el Dr. Méndez, que estudió medicina en Salamanca y dirigió el protomedicato en México donde sabemos tuvo sus problemas probablemente económicos por su actuación con la mujer de Hernán Cortés, además de la Inquisición ante el posible uso de intercesión aulica—, es antural de Lepe, y cuya obra señala específicamente la relación que debe existir entre el ejercicio físico y la edad, además de otros múltiples hechos, como el género, la salud o la enfermedad, las deficiencias, etc.

Tal vez la reflexión que me ha conducido en este momento es el de la dificultad de compaginar la actividad médica en el envejecimiento ante la diversidad de estas edades. Recordemos los 365 años de Henoch y los 969 años de Mathusalem. Las astronómicas edades mitológicas de Amagalarus, Edoranchos, Xisuthros. El envejecimiento en la Grecia antigua donde se estima que solo un 5 a un 8 % sobrepasaba los 60 años. O en los hechos demográficos de la Roma clásica donde la esperanza de vida al nacer era de 30 años, a los 30 de 20 más, y a los de 65 de 5 más. O la diferencia entre las clases, donde por ejemplo en la edad media el mayor número de ancianos era el perteneciente a los oradores, en comparación con los bellatores, y tan difícil de determinar en los laboratores. En las etimologías de San Isidoro, recordando anteriores clasificaciones señala en el libro sobre las edades del hombre, que seis son las etapas de la vida: infancia, niñez, adolescencia, juventud, madurez y senetud. La senetud o gerón, según los griegos, es una etapa que comienza después de ser presbyter, es decir, a partir de los setenta años, etapa que discurre hasta su término que es la muerte, y cuya fase final se la llama senium o ancianidad.

Las discrepancias son, por tanto, edades de condición social y de criterio político-sociológico sobre la senectud, pero ¿cree el profesor Sánchez Granjel que en todas las épocas, aún con sus diferencias, existe algún denominador común de actuación?

No quiero felicitarle a Luis Sánchez Granjel, pues tal vez sería pretencioso y presuntuoso por mi parte, quiero agradecerle la conferencia que nos ha aportado, y espero poder leer con detenimiento.

Prof. Domínguez Carmona

Mi felicitación más cordial al Prof. Sánchez Granjel por la magnífica conferencia que nos ha presentado esta tarde en la que ha pasado revista bibliográfica a los más importantes autores españoles que se han ocupado de distintos aspectos de la Geriatria. Ha sido una magnífica lección que espero leer próximamente.

Quisiera añadir que, aunque cronológicamente no se relaciona con los autores mencionados, dentro de la historia de la geriatría española no puede faltar la referencia al Prof. Piédrola Gil, Académico de nuestra Corporación y maestro mío, que ha sido en la época moderna el introductor de la Geriatria en sus aspectos sanitario y social. Bajo su dirección, se creó en la Dirección General de Sanidad, el organismo superior en su época de la salud pública, una sección de Geriatria.

Repito, Prof. Granjel, mi felicitación y agradecimiento.

EL MODELO CANINO EN LA TERAPIA GÉNICA DEL GLIOBLASTOMA

THE CANINE MODEL IN THE GENE THERAPY OF GLIOBLASTOMA

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA IZQUIERDO ROJO

Académico Correspondiente

Resumen

El grupo investigador dirigido por Marta Izquierdo, en el que colaboro junto a la Dra. García-Escudero y otros colegas, viene realizando experiencias de terapia génica en ratas a las que aplica el sistema de su invención llamado linamarasa/linamarina, en el que un gen vegetal que produce linamarasa se incluye en el genoma de las células tumorales mediante un vector adenoviral. Esta sustancia actúa descomponiendo la linamarina, y en esta reacción queda libre una molécula de CNH que destruye la célula tumoral.

Antes de considerar un posible paso a glioblastoma humano, llevamos a cabo el procedimiento en cinco perros Beagle, si bien sólo en dos obtuvimos crecimiento tumoral. De estos dos tumores, uno desapareció tras el tratamiento y otro de control llegó a matar al animal.

Esta línea tumoral, la W&W (Wodinsky & Waker) no parece ser isogénica con el perro Beagle, pues en tres perros posiblemente hubo rechazo. La inmunosupresión no mejoró el desarrollo de las neoplasias.

Tal vez el perro adulto no es un modelo excelente para producir glioblastomas y poder así después tratarlos.

Abstract

The group of research directed by Marta Izquierdo (in which I collaborate close to Dra. García-Escudero and other colleagues) has used in the last three years the linamarase/linamarin system for treatment of brain tumors in the rat. This is a killer/suicide method based upon the plant linamarase gene, that hydrolyses the innocuous substrate linamarin to acetone cyanohydrin

and glucose. The acetone cyanohydrin spontaneously breaks down to acetone and CNH, which kills the tumor cell.

We try this system in dogs, but we could only induce tumors large enough to be treated by gene therapy in 2 out of 5 adult dogs. One of those dogs was treated with adenovirus carrying linamarase gene, and after with linamarine, observing the remission of the tumor. The other, used as control, died as a consequence of the tumor.

The W&W canine cell line seems to behave as allogeneic when injected into the brain of Beagle adult dogs, and is not, therefore an excellent model for this type.

Debo comenzar diciendo que la investigación que sucintamente les expondré a continuación ha sido dirigida por mi hermana, la profesora D.^a Marta Izquierdo, y llevada a cabo en gran parte por ella misma y por la Dra. D.^a Vega García-Escudero, en su laboratorio del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» de la Universidad Autónoma de Madrid, junto con la inestimable colaboración de los Dres. Gómez de Segura, del Hospital La Paz, y Pérez Higuera de la Fundación Jiménez Díaz. A todos, y especialmente a la Dra. García-Escudero, nuestro profundo reconocimiento.

Hace ya más de ocho años, y por tanto en el siglo pasado, que en esta misma tribuna dimos a conocer algunas de las primeras experiencias de terapia génica que llevamos a cabo, primeramente en ratas y después en humanos, con el sistema llamado «de la timidin-quinasa del herpes-ganciclovir» (4), sistema que fue empleado por varios grupos de investigadores. Los primeros ensayos en humanos no tuvieron gran éxito terapéutico, ni los nuestros ni los de otros colegas (5, 6), por lo que la profesora D.^a Marta Izquierdo ideó otro sistema distinto, novedoso, sistema que pudiéramos llamar «de la linamarasa-linamarina», que utiliza un gen vegetal, el que sintetiza el enzima linamarasa, y un sustrato que es la linamarina, sustancia que contiene una molécula de ácido cianhídrico.

La planta puede verse en la figura 1. Tanto el gen de la linamarasa como el sustrato linamarina se encuentran en esta planta llamada mandioca o yuca (que es más o menos la tapioca) cuya raíz carnosa sirve de alimentación a más de quinientos millones de personas en África. Esta raíz viene a ser como un tubérculo comestible que contiene gran cantidad de almidón, como la patata, y que tiene además una sustancia llamada linamarina. La linamarina es un compuesto que a su vez posee una molécula de ácido cianhídrico. Esta linamarina, por la acción de la linamarasa se descompone en



FIGURA 1.—Planta, raíz y alimento preparado a base de la mandioca o yuca (cassava; manihot esculenta).

glucosa y una acetona cianhídrica, la cual espontáneamente se descompone a su vez en el grupo cetónico y un grupo cianhídrico (3) (fig. 2).

En estas circunstancias, si logramos introducir el gen de la linamarasa en la célula tumoral, ese gen va a actuar sobre la linamarina que previamente hemos administrado al animal, bien con la alimentación o bien por inyección, y si la célula tumoral tiene la linamarasa, en ella se va a producir la descomposición de la linamarina, con lo que se formará una molécula de cianuro que mata la célula tumoral.

Este sistema ha sido ensayado en ratas portadoras de tumores cerebrales (glioblastoma de rata). En la figura 3 se expone la secuencia del experimento: por una parte se le da de comer linamarina a la rata, y por otra se introduce el gen de la linamarasa en el tumor por medio de un adenovirus, que actúa como vector. Este vector se deposita mediante una cánula apropiada en el interior del propio tumor, cuyas células adquieren así el antedicho gen de la linamarasa. En las células cancerosas, al actuar la linamarasa sobre la li-

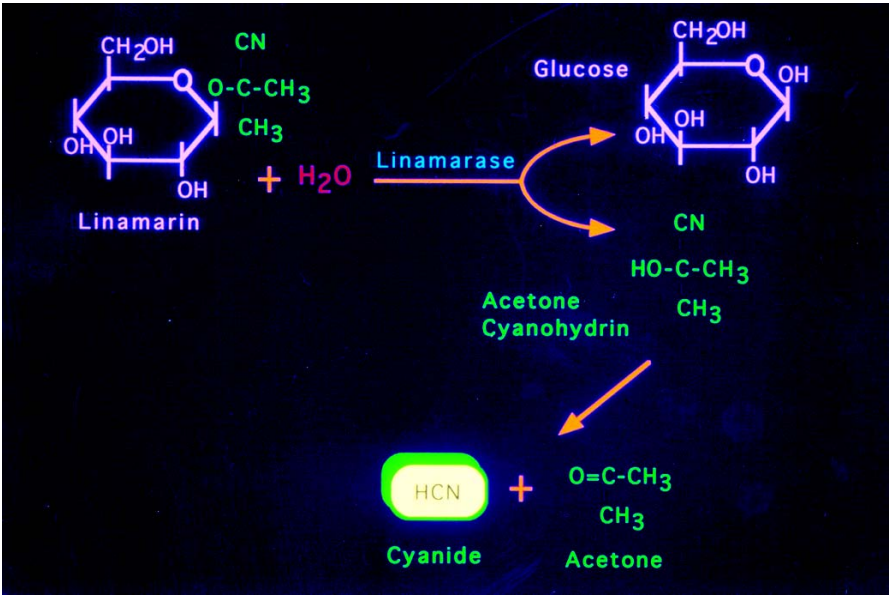


FIGURA 2.

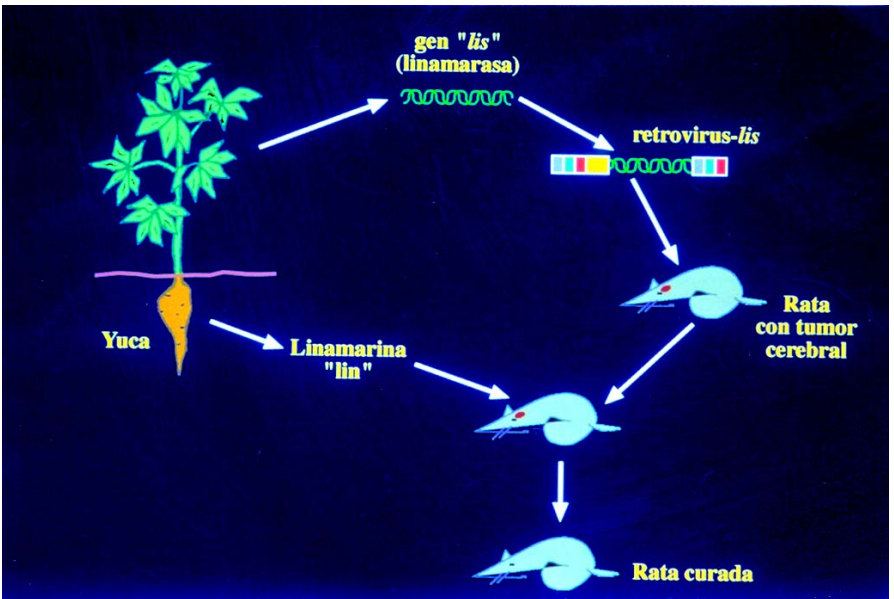


FIGURA 3.

namarina, se produce la reacción ya mencionada con lo que se forma ácido cianhídrico que mata la célula.

El sistema se llevó a cabo en ratas a las que se les implantan, mediante procedimientos de estereotaxia, células de glioblastoma en su cerebro, produciéndoseles así un tumor, que es tratado con el procedimiento de terapia génica descrito. El sistema se mostró muy eficaz, obteniéndose la desaparición del tumor en muchos casos.

No obstante, es sabido que se han producido remisiones tumorales espontáneas en las ratas, probablemente por rechazo inmunitario de las células extrañas implantadas, por lo que los resultados deben ser valorados con gran prudencia e incluso algo de sano escepticismo (1). Efectivamente, pudimos observar que con una frecuencia superior a la deseada se producían remisiones espontáneas que, por tener memoria y no aparecer en ratas sin sistema inmunitario, achacamos a un rechazo agudo hacia las células de glioblastoma de rata, consideradas como injerto alogénico. En la actualidad esas sospechas se han confirmado con ensayos inmunológicos *in vitro* en los que linfocitos «T» del animal lisan las células de glioblastoma de rata utilizadas como injerto.

Existe un modelo alternativo al de rata, como es el perro, que por su tamaño y posición en la escala filogenética nos pareció muy adecuado para estas experiencias. De perro existe una línea celular de glioblastoma, la llamada W&W (Wodinsky & Waker) (7), que debería ser isogénica con el animal, y por tanto no provocar un rechazo inmunitario.

Antes de realizar los experimentos en perros se verificó la terapia en células en cultivo W&W. Se observó que las células tumorales se infectan muy eficientemente por los adenovirus portadores del gen de la linamarasa (adeno-lis) y que se produce una gran cantidad de cianuro en presencia de linamarina (lin) lo que provoca su autodestrucción en 72 horas.

Trasladamos, pues, la experiencia a cinco perros de entre seis y nueve meses de edad, machos, de raza Beagle, aparentemente sanos. Inyectamos en su cerebro entre 2 y 5×10^6 células de glioma de perro, de la línea cedida por el Dr. Hilton, de la John Hopkins University, de Baltimore, en la sustancia blanca del hemisferio derecho. En los casos en los que el tumor se desarrolló, se implantó una bomba de infusión continua para administrar el tratamiento ($7,8 \times 10^9$ unidades infectivas de adenovirus con el gen de la linamarasa, más linamarina al cabo de dos días).

El primer perro desarrolló un tumor de aspecto gliomatoso bien visible en la RM practicada a los quince días de la inoculación. Se le administró el tratamiento descrito y 18 días más tarde, en la RM, el tumor tenía todo el aspecto de estar curado, lo que se confirmó a los tres meses (fig. 4). Seis meses más tarde fue inoculado de nuevo con las células tumorales, pero esta vez el perro no desarrolló ningún tumor. Actualmente, a los dos años, el perro está sano y bien.

En el segundo can inoculado no llegamos a ver ningún tumor en las resonancias practicadas. En cambio en el cerebro del tercero se veía claramente una masa tumoral en el lugar inoculado, a las pocas semanas de dicha inoculación. Este último fue tratado como el primero, aunque los adenovirus no eran portadores del gen de la linamarasa, es decir iban «vacíos» con el fin de hacer un control y valorar una posible respuesta inmunológica del adenovirus en sí mismo. El tumor siguió avanzando y el animal murió a los 77 días (fig. 5).

En los canes restantes no logramos obtener tumores de cierta entidad. Las masas eran tan pequeñas que difícilmente permitían tratamientos o manipulaciones, y no crecieron a pesar de haber inmunosuprimido a los animales.

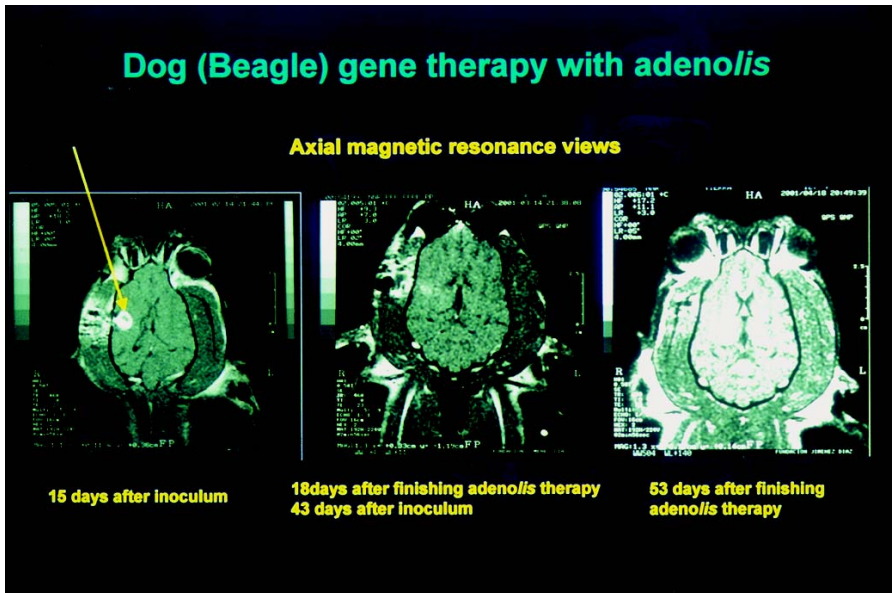


FIGURA 4.

Gene therapy with empty adenovirus (control)



FIGURA 5.

Por consiguiente, aunque el perro parece un animal adecuado para la experimentación en terapia génica, nuestras experiencias muestran cierta dificultad para que desarrollen tumores cerebrales, ya que sólo dos de cinco lo hicieron. El tratamiento inmunosupresor no cambió mucho las cosas. Por ello, aunque el resultado en el primer perro pudo ser considerado excelente, los del conjunto del experimento no resultan convincentes en cuanto a la eficacia del tratamiento, pues ignoramos el papel exacto que pueda jugar la inmunidad natural de la especie o del individuo, pudiendo tratarse de rechazos inmunitarios más que de curaciones.

La línea celular tumoral empleada, la llamada W&W (Wodinsky y Walker) de glioma de perro, no parece ser isogénica con el animal, habiendo provocado rechazo inmunitario en al menos tres de los cinco perros tratados; no parece, por tanto muy adecuada para estos trabajos. Teniendo en cuenta que el tumor cerebral más frecuente en el perro es el oligodendroglioma quizá debiéramos esforzarnos por encontrar líneas de oligodendrogliomas caninos muy malignos que sean capaces de desarrollar tumores voluminosos, lo que constituye, obviamente, el primer paso para su investigación y tratamiento.

En la actualidad, hemos logrado erradicar tumores de perro introduciendo células W&W que producen linamarasa en los flancos de ratones inmunodeprimidos y suministrando la linamarina por inyección directa en el tumor diariamente. Hemos observado que el efecto de la linamarina se incrementa si se acompaña de una pequeña cantidad de la enzima glucosa-oxidasa que elimine la glucosa producida e impida una reversibilidad de la reacción. Hemos asimismo realizado estudios de toxicidad para determinar las dosis de linamarina terapéuticas que están claramente por debajo de las dosis letales en el animal.

Cuando todos los parámetros estén perfectamente controlados nos plantearemos la conveniencia de pasar directamente a un pequeño número de pacientes voluntarios.

Quisiéramos dar las gracias a la Fundación Ramón Areces, así como a Introgene-Crucell por su ayuda para llevar a cabo estas experiencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. BEUTLER, A. S.; BANK, M.; WEDEKIND, D.; HEDRICH, H. J.: «Tumor gene therapy made easy: allogenic major histocompatibility complex in the C6 rat glioma model», *Human Gene Therapy* 10:95-101 (1999).
2. CORTÉS, M. L.; DE FELIPE, P.; MARTÍN, W. et al: «Sucessful use of a plant gene in the treatment of cancer "in vivo"», *Gene Therapy* 5:1499-1507 (1998).
3. HUGHES, M. A.; BROWN, K.; PANCORO, A. et al: «A molecular and biochemical analysis of the structure of the cyanogenic b-glucosidase (linamarase) from cassava (*Manihot esculenta* Crantz)», *Arch. Biochem. Biophys.* 295:273-279 (1992).
4. IZQUIERDO, J. M.: «Terapia génica de tumores cerebrales malignos», *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* 112:573-581 (1995).
5. IZQUIERDO, M.; MARTÍN, V.; DE FELIPE, et al: «Human malignant brain tumor response to Herpes Simplex thimidine kinase (HSVtk)/ganciclovir gene therapy», *Gene Therapy* 3:491-495 (1996).
6. RAM, Z.; CULVER, K. V., OSHIRO, E. M., et al: «Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells», *Nat. Med.* 3:1354-1361 (1997).
7. WODINSKY, I.; KENSLER, C. J.; RALL, D. P.: «The induction and transplantation of brain tumors in neonatal beagles». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 10(abstr):99 (1969).

INTERVENCIÓN DEL PROF. BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Quiero felicitarle por su magnífica conferencia sobre un tema de gran importancia, que además tiene muchas perspectivas para un futuro próximo. No me extraña este interés dada la excelencia de la persona que ha dirigido este trabajo experimental y la importancia del Centro donde ha realizado el estudio.

La terapia génica es una de las alternativas experimentales que más expectativas despertó en su día, pero también una de las que ha sufrido un mayor enlentecimiento en su desarrollo, debido a diferentes causas entre las que se encuentra la utilización de vectores idóneos. En su estudio me preocupa la accesibilidad, rutas o vectores a utilizar para destruir las células tumorales, no sólo en los casos en los que experimentalmente se ha inducido la aparición del tumor en un lugar concreto de fácil tratamiento, sino en aquellos que pueden aparecer en lugares de difícil acceso. Asimismo creo que la estrategia y las moléculas elegidas para el tratamiento tumoral son efectivas, pero me gustaría conocer la posible toxicidad de estas sustancias. También quisiera conocer la acción de ellas sobre la capacidad proliferativa de las células de glía. En menor medida me interesa conocer el posible efecto negativo de estas moléculas sobre las neuronas del hipocampo, que actualmente se considera que poseen actividades proliferativas.

Finalmente quiero manifestarle de nuevo mis felicitaciones por su activa presentación.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicito muy cordialmente al Prof. Sánchez Granjel. Habitualmente los internistas de años conocemos bien las dificultades para el estudio de lo que es la senectud. El Prof. Sánchez Granjel inicia importantes estudios desde hace algún tiempo, según el conocimiento que de ello tengo, y empieza como se debe empezar estudios de las enfermedades, profundizando en lo que es la historia evolutiva, conceptual, etc., de la enfermedad, en este caso con sus interrogantes de lo que es la senectud, la vejez. Sobre esa importante base del estudio del senior, el Prof. Sánchez Granjel analiza las cuestiones importantes a lo largo de siglos, cómo la senectud ha cambiado en cuanto al concepto de la misma, la frecuencia de ella, cuándo se

implanta, cómo varía en las distintas épocas históricas, y de ello se pueden sacar muy importantes conclusiones. Las dificultades son grandes en el estudio de la senectud; en cualquier faceta de los métodos preventivos, que han conseguido y mucho, en las facetas clínicas, en las fisiopatológicas, qué subyace bioquímica y fisiopatológicamente, etc., en lo que es la vejez. Estudios importantes, por ejemplo, que me llamaron mucho la atención era como en familias con muchos hermanos empezaban de forma muy distinta en el tiempo, en la forma y en la evolución lo que es la senectud. Eso me impresionó de tal grado que intenté profundizar en el tema y algo pude hacer.

Le felicito muy sinceramente por sus estudios, muy importantes para el conocimiento de esto que está variando, como muchas otras cosas. La historia nos indica de ciertos personajes que se habla de ellos como viejos cuando tenían 55 años e incluso algunos con menos edad, y cómo eso se ha ido superando gracias a estudios bioquímicos, fisiopatológicos, clínicos, etc. Cuidados en la alimentación, cuidados en la vida de los sujetos, y es muy posible que se alcancen metas importantes.

Le felicito porque ha empezado y ha seguido durante años lo que es la historiografía del senecto. Se pueden sacar conclusiones importantes como sabe muy bien el Prof. Sánchez Granjel, y nos ha explicado cómo ha evolucionado a lo largo de los siglos. Mi felicitación, una vez más, por sus experiencias en la situación importante de la historia de la medicina con cada uno de los problemas médicos que conlleva. No quiero alargarme en este aspecto del que tengo conocimiento propio, conocimiento que he intentado hacer sobre el concepto de senectud y las variaciones de la senectud en muy diversos campos. Fíjense en el estudio de lo que es la senectud en los aspectos del senior, en aspectos de la literatura, de la pintura, en donde hay contribuciones importantes a este respecto.

Muchas gracias Prof. Sánchez Granjel por sus enseñanzas.

Ahora pasamos a otro campo que me obliga también a expresar mi gratitud por ese esfuerzo que hacéis en ese grupo con otros muchos grupos para aclarar muchas cosas; y nada menos que sobre el glioblastoma. Los esfuerzos tremendos para conseguir una inoculación positiva, y ¿cómo se sigue esta inoculación positiva en estructuras tan difíciles de comprometer experimentalmente en un lugar donde queremos, con unas estructuras celulares capaces de proliferar y hacer un tumor allí, en aquel punto?

Las dificultades son poderosas y de ahí mi felicitación más sincera. No es lo mismo elegir un campo de investigación que otro; habitualmente a los médicos nos gusta investigar en aquellas cosas con dificultades, pero campos tan difíciles como éste exigen una presteza de ánimo muy grande, por lo cual mis felicitaciones también importantes. Trabajar experimentalmente en asuntos como es el glioblastoma exige por mi parte gratitud y felicitación.

Se levanta la sesión.