

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE MAYO DE 2003

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

**ASPECTOS MOLECULARES DE UN SISTEMA
SENSOR DE GLUCOSA HIPOTALÁMICO Y SUS
IMPLICACIONES EN EL CONTROL DE LA INGESTA
DE ALIMENTOS**

***MOLECULAR ASPECTS OF A HYPOTHALAMIC
GLUCOSE SENSOR SYSTEM AND THEIR
IMPLICATIONS IN THE CONTROL OF FOOD
INTAKE***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**DOS ESCUELAS DE CIRUGÍA: MADRID
Y BARCELONA. RIBERA SANS Y SALVADOR
CARDENAL (SESQUICENTENARIO)**

***TWO SURGERY SCHOOLS: MADRID
AND BARCELONA. RIBERA SANS AND SALVADOR
CARDENAL (150TH ANIVERSARY OF THEIR BIRTH)***

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

Académico Correspondiente

ASPECTOS MOLECULARES DE UN SISTEMA SENSOR DE GLUCOSA HIPOTALÁMICO Y SUS IMPLICACIONES EN EL CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

MOLECULAR ASPECTS OF A HYPOTHALAMIC GLUCOSE SENSOR SYSTEM AND THEIR IMPLICATIONS IN THE CONTROL OF FOOD INTAKE

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

La glucosa es utilizada por las células fundamentalmente como un substrato energético pero también como una molécula de señalización implicada en procesos de gran importancia funcional, tales como los sistemas sensores. La isoforma del transportador de glucosa GLUT-2 y especialmente la glucoquinasa (GK) han sido considerados como componentes de un sistema sensor de glucosa, que controla varios procesos claves como la secreción de insulina dependiente de glucosa, la estimulación de la captación de glucosa por el hígado y músculo esquelético. De la misma forma este sistema podría modular la conducta alimenticia, y la liberación de las hormonas contrareguladoras en respuesta a estados de hipoglucemia. Nuestros resultados indican que los ARN mensajeros y proteínas codificadas por GLUT-2 y GK se coexpresan principalmente en células de hipotálamo de humanos y animales de experimentación, en áreas responsables del control de la ingesta de alimentos. También hemos encontrado una actividad fosforilante de la glucosa con una alta K_m y con propiedades cinéticas semejantes a las descritas previamente en hígado, que no fue inhibida por glucosa-6-fosfato. La actividad de la GK puede también ser regulada por la presencia de una proteína reguladora de glucoquinasa (GKRP), la cual hemos identificado en cerebro en las mismas áreas que la GK. La coexpresión de GLUT-2, GK y GKRP en áreas implicadas en el control de la ingesta, podrían jugar un papel como sensores de glucosa, en los que GLUT-2 puede tener un papel permisivo y las interacciones de GK con GKRP desem-

peñan una auténtica actividad sensora de glucosa. Además el papel de los péptidos anorexígenos a través de sus receptores en este sistema podrían facilitar la transducción de señales requerida para producir un estado de saciedad.

Abstract

Glucose is used mainly as an energy substrate but also as a signalling molecule implied in processes of primary functional concern, such as glucose sensing. Glucose transporter isoform GLUT-2 and especially glucokinase (GK) have been considered as components of a glucose sensor system controlling several key processes such as , glucose-dependent insulin secretion, and stimulation of glucose uptake by liver and skeletal muscle. In the same way this system might modulate feeding behavior and the release of counterregulatory hormones that defend against hypoglycemia. Our findings indicate that GLUT-2 and GK mRNAs and proteins are coexpressed mainly in the hypothalamus of human and experimental animals, in areas implied in the control of food intake. Also, a high K_m glucose phosphorylating activity with kinetic properties similar to that reported previously in liver was observed, with a high apparent K_m for glucose that displays no product inhibition by glucose-6-phosphate. GK activity may also be regulated by the presence of glucokinase regulatory protein (GKRP), which we have found in the brain of human and experimental animals, in the same areas than GK. . Coexpression of GLUT-2, GK and GKRP in areas implied in feeding behavior might play a role in glucose sensing, in which GLUT-2 has a permissive role and the interactions of GK with GKRP made possible a real sensor activity. Furthermore the effects of anorexigenic peptides through its receptors in this system, should facilitate the transduction of signals required to produce a state of satiety.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos glucoreguladores son de vital importancia dado que aseguran el suministro continuado de glucosa al sistema nervioso central, y los aportes energéticos necesarios para el funcionamiento de los tejidos periféricos.

Las concentraciones de glucosa circulante se mantienen dentro de un rango fisiológico dependiendo del estado nutritivo del individuo, gracias a los efectos antagónicos de las hormonas pancreáticas insulina y glucagón, las actividades del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y los componentes del sistema nervioso autónomo. Modificaciones de los valores normoglucémicos tienen consecuencias deletéreas que aumentan los porcentajes de morbilidad y mortalidad de la población. De esta forma la glucosa es necesaria como un substrato energético, pero en los últimos años se ha conocido que también puede actuar como una molécula señalizadora, que interac-

túa con sistemas sensores generadores de los mecanismos necesarios para mantener su propia homeostasis.

Los sensores de glucosa son diseños moleculares que de una forma precisa detectan cambios en la concentración de glucosa en el espacio extracelular. La primera referencia sobre la existencia de un sistema sensor de glucosa fue descrita en las células pancreáticas β (1), constituido por la isoforma del transportador de glucosa GLUT-2 y por la glucoquinasa (GK). Estas proteínas están implicadas respectivamente en el transporte y fosforilación de glucosa con alta Km, lo cual permite aumentar la utilización de glucosa proporcionalmente al incremento de ésta. Las células β valoran la concentración de glucosa a través de los productos de su oxidación, de forma que el catabolismo de la glucosa debe ser proporcional a la concentración de glucosa en el espacio extracelular. La actividad de GLUT-2 juega un papel permisivo pero no es determinante como sensor, ya que el transporte de glucosa en las células β es 100 veces más elevada que el metabolismo de esta hexosa. En contraste con ello la glucoquinasa actúa como auténtico sensor de glucosa, ya que cataliza el paso limitante en el catabolismo de la glucosa, y con ello su oxidación y la formación de ATP. Todo ello aumenta el cociente ATP/ADP favorecedor del cierre de los canales de potasio sensibles a ATP y la depolarización de las células β , que causan la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. Este hecho produce un aumento de calcio intracelular necesario para la secreción de los gránulos de insulina por exocitosis.

Otro sistema sensor de glucosa está localizado en la vena porta en la porción superior del hilio hepático conectado mediante las ramas hepáticas aferentes del nervio vago a neuronas sensoras de glucosa en el hipotálamo lateral y en el núcleo del tracto solitario. Este sensor hepatoportal de glucosa (2) constituido por GLUT-2 y los receptores de GLP-1 y somatostatina requiere para ser activado un gradiente de concentración porto-arterial positivo de glucosa para controlar varias funciones tales como, la estimulación de la captación hepática de glucosa y la utilización de ésta por el músculo esquelético, así como las descargas del nervio vago.

Asimismo la GK está presente en las células L intestinales (3) y podría jugar un papel importante como sensor de glucosa en la secreción de GLP-1 dependiente de glucosa, el cual es el factor incretina más potente dentro del eje entero-insular.

SISTEMA SENSOR DE GLUCOSA HIPOTALÁMICO

Con anterioridad hemos descrito que los genes de GLUT-2, GK y el receptor de GLP-1 se coexpresan en neuronas de hipotálamo de rata (4-6) y humanos (7), localizadas en áreas especializadas en la regulación de la ingesta de alimentos, homeostasis energética y sistema nervioso autónomo. Esta coexpresión podría ser indicativa de la existencia de un sistema sensor de glucosa relacionado con el control de los estados de plenitud o saciedad. De esta forma el aumento de la glucemia después de las comidas puede ser reconocida por estas neuronas hipotalámicas, dada la baja afinidad de GLUT-2 y GK por la glucosa manifestada por altas Km, mientras que la mayor producción de ATP generada por la oxidación de la glucosa facilitaría la transducción de señales necesarias para generar una sensación de saciedad. Estos procesos se pueden producir en dos clases de neuronas sensoras de glucosa (8, 9). Una de ellas (GR) con respuesta positiva a la glucosa, está presente en el 40 % del núcleo ventromedial del hipotálamo (VMN) y en el sistema nervioso entérico, es excitada por la elevación de la concentración de glucosa con un patrón de descargas característico. Un comportamiento electrofisiológico similar ha sido encontrado en las células pancreáticas β . Otra clase de neuronas sensibles a la glucosa (GS) constituyen el 30 % del área lateral hipotalámica (HLA), y son excitadas por la disminución de la glucosa en el medio extracelular. Las similitudes entre estos dos tipos de neuronas y las células endocrinas pancreáticas son también evidentes por la presencia de canales de K^+ATP que contribuyen a la despolarización (10) de estas células. Cuando las neuronas GR son expuestas a elevadas concentraciones de glucosa, la activación de la GK produce un incremento del cociente ATP/ADP, y entonces el canal de K^+ATP compuesto por la subunidad Kir 6. $2K^+$ formadora del poro y el receptor de las sulfonilureas es inactivado, lo que produce una despolarización (11) de la membrana. Esto a su vez causa una entrada de calcio a través de la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje. Aunque la distribución de los canales de K^+ATP es muy amplia sólo áreas selectivas de este órgano muestran propiedades sensoras de glucosa, lo cual es posible gracias a la actividad de la GK (12). Esta enzima está presente en las células GR, que aumentan la expresión de c-fos tras la administración de glucosa intracarotídea, y también en las neuronas GS donde la hipoglucemia induce la expresión de c-fos (13). Asimismo cuando disminuyen las concen-

traciones de glucosa, las oscilaciones de calcio aumentan en las células GS, pero se reducen en las neuronas GR. El uso de inhibidores de la GK sugiere que las neuronas GR son inactivadas por un descenso del cociente ATP/ADP y activación del canal K^+ ATP, mientras que las células GS pueden ser activadas a 2, 5 mmol/l de glucosa en un proceso que podría estar mediado por un canal de K^+ ATP, por una bomba $Na^+ K^+$ -ATP o por un canal de cloruro. Estas observaciones se ven reforzadas por la aumentada expresión de GK en estados con alteraciones del sistema sensor de glucosa, como en la obesidad y en períodos post-hipoglucemia (13).

También hemos encontrado en hipotálamo una actividad fosforilante de la glucosa con propiedades cinéticas semejantes a las descritas previamente para la GK de origen hepático o de los islotes pancreáticos, y por tanto con una alta K_m para la glucosa y carente de efecto inhibitor por la glucosa-6-fosfato. La actividad GK puede también ser regulada por la acción de la proteína reguladora de la glucoquinasa (GKRP), la cual en presencia de fructosa-6-fosfato se une a GK e inhibe su actividad, mientras que la fructosa-1-fosfato impide la formación del complejo. En hígado la translocación transcelular de la GK regula la actividad enzimática de acuerdo con las necesidades metabólicas de las células. En condiciones basales tanto la GK como la GKRP están unidas en el núcleo, pero en el estado post-prandial cuando la glucosa y fructosa circulantes aumentan, la GK liberada desde la GKRP permanece libre en el citoplasma disponible para fosforilar la glucosa. Estos hallazgos indican que la GKRP actúa como un inhibidor alostérico de la GK y como un sensor metabólico a la vez que se puede considerar como una chaperona nuclear que une y transporta la GK al núcleo. La expresión del gen de la GKRP en cerebro de ratas y humanos (7, 14-15) permite la formación de una proteína de 69 kDa, con una característica distribución subcelular y capacidad de respuesta a los ésteres de fructosa. Asimismo su probada interacción con GK sugiere que ambas proteínas pueden jugar en cerebro un papel semejante al que desarrollan en hígado.

CONDUCTA ALIMENTICIA Y NEUROPEPTIDOS

Las primeras sugerencias indicativas de que el hipotálamo juega un papel importante sobre la conducta alimenticia y la homeos-

tasis energética fueron obtenidas hace sesenta años después de los estudios de estimulación y lesiones en el cerebro. Fundamentados en que la estimulación eléctrica del VMN del hipotálamo suprime la ingesta de alimentos, y que las lesiones bilaterales de estas estructuras inducen hiperplasia y obesidad, al VMN se le denominó «centro de la saciedad». En contraste con ello las alteraciones del LHA produjeron efectos contrarios, por lo cual se la denominó «centro del hambre». También otros centros están implicados, tales como la médula oblongata, el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor del vago. Estas áreas cerebrales usan estructuras del sistema nervioso autónomo para modular la homeostasis de la glucosa en hígado y la secreción del páncreas endocrino, a la vez que estas regiones pueden alterarse por señales metabólicas que modifican la actividad eléctrica de neuronas por la aplicación directa de glucosa o por cambios de la glucemia. De hecho la glucosa tiene un efecto excitador en VMN e inhibidor en LHA y NTS, lo que sugiere la presencia de sensores de glucosa en estas áreas cerebrales. Actualmente sabemos que en los denominados «centros del hambre y la saciedad» existen poblaciones de células que constituyen rutas neuronales con péptidos orexígenos y anorexígenos, capaces de generar respuestas integradas ante estímulos aferentes relacionados con modificaciones de metabolitos o en el almacenamiento de nutrientes endógenos.

Varias hormonas peptídicas que previamente se consideraron componentes del sistema gastroenteropancreático y más tarde fueron también localizadas en cerebro, han mostrado que controlan el apetito, energía metabólica y peso corporal. Estos péptidos reguladores participan en determinados procesos fisiológicos junto con otros neuropéptidos, tales como neuropéptido Y, péptidos opiodes, galanina, vasopresina y GHRH entre otros. De esta forma la conducta alimenticia está en parte condicionada por los efectos antagónicos de los péptidos orexígenos y anorexígenos. Se cree que las células de varios núcleos hipotalámicos detectan señales de saciedad procedentes de la periferia, y que transmiten esta información a otras áreas cerebrales. Los péptidos orexígenos y anorexígenos localizados en los núcleos VMN, PVN, LHA y arqueado interactúan unos con otros de forma que pueden inducir una conducta alimenticia específica. Así el péptido YY_{3-36} es liberado desde el tracto digestivo post-prandialmente y actúa sobre receptores $NPY Y_2$ en el núcleo arqueado para inhibir la ingesta de alimentos durante un

período de tiempo prolongado (16). Otras señales generadoras de saciedad pueden ser inducidas por GLP-1 (4-6, 17) , GLP-2 (18) y CCK por períodos más cortos de tiempo, mientras que la insulina y leptina (19) inhiben el apetito aumentando la formación de POMC y reduciendo la acción de NPY. Por otra parte la grelina, un péptido liberado por el estómago antes de las comidas es capaz de potenciar la acción de NPY. Los péptidos GLP-1 y GLP-2 modifican sensiblemente la conducta alimenticia. La administración intracerebroventricular (icv) y subcutánea (sc) de GLP-1 (7-36) amida produce una marcada reducción (4-7, 17) de la ingesta de alimentos y agua. La exendina-4 que es un potente agonista del GLP-1, también tiene un efecto reductor aunque de mayor actividad, mientras que el pretratamiento con exendina (9-39) evita los efectos inhibidores de ambos péptidos

La utilidad de la administración periférica o central de los agonistas del receptor de GLP-1 en la regulación del control de la ingesta de alimentos, ha sido estudiada en ratas Zucker obesas y resistentes a la acción de la insulina. Tanto la la administración sc o icv de GLP-1 (7-36) amida o exendina-4 produjo una disminución en la toma de alimentos, con un efecto más potente de la exendina-4 especialmente por vía subcutánea (6). Asimismo la administración crónica de exendina-4 disminuyó la ingesta diaria de alimentos y la ganancia de peso en las ratas obesas. Estas observaciones indican la utilidad potencial de la exendina-4 o de sus análogos estructurales en el tratamiento de la obesidad y/o diabetes. Esta sugerencia está fundamentada en que ambos agonistas regulan la glucemia, a través de la secreción de insulina dependiente de glucosa, y la inhibición de la secreción de glucagón y vaciamiento gástrico. Acciones que podrían verse reforzadas por los efectos semejantes a la insulina descritos para ambos péptidos.

NEUROPEPTIDOS, SISTEMA SENSOR DE GLUCOSA Y CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

Aunque las concentraciones de glucosa circulante en condiciones basales es de 5 mM, estos valores en el líquido intersticial del cerebro descienden a 2mM, lo cual explica que cuando los valores de glucemia oscilan entre 2 y 15 mM los valores de glucosa en cerebro sólo varían entre 0, 15 y 4, 5 mM. Estos hechos explican que

en cerebro la isoforma del transportador de glucosa GLUT-3 y la enzima fosforilante de glucosa hexoquinasa I (HK-1), sean las más abundantes y suficientes para garantizar la formación de una cantidad de ATP adecuada para mantener las funciones celulares en condiciones basales, a pesar que la HK-1 tiene una baja Km y se satura a menos de 2 mM de glucosa. Por otra parte las fluctuaciones de la glucemia hasta concentraciones bajas o muy elevadas necesitan sistemas sensores de glucosa que faciliten una respuesta fisiológica. Actualmente sabemos que ante una situación de hipoglucemia, se produce una respuesta desde glucoceptores hipotalámicos, que transducen esta señal potenciando la secreción de catecolaminas y glucagón y con ello hacen frente a la situación de gluopenia (20).

Asimismo las elevaciones de la glucemia después de las comidas podría potenciar las interacciones de la GK con la GGRP para facilitar el funcionamiento de sistemas sensores localizados en áreas concretas del hipotálamo. Además la coexpresión en las mismas neuronas del hipotálamo de GK y GGRP con GLUT-2 y los receptores de GLP-1 añaden nuevas acciones de cooperación de estas moléculas sobre la regulación metabólica y sensora de la glucosa en el sistema nervioso central. También las recientes evidencias experimentales acerca de la coexpresión de péptidos orexígenos y anorexígenos y de sus receptores en los mismos núcleos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta de alimentos (21) podrían, junto con el sistema sensor de glucosa jugar un papel importante en la obtención de una conducta alimenticia equilibrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. MATCHINSKY, F. M.: «Perspectives in diabetes: glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic β -cells and hepatocytes». *Diabetes* 39: 647-652 (1990).
2. BURCELIN, R.; DA COSTA, A.; DRUCKER, D. y THORENS, B.: «Glucose competence of the hepatportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor». *Diabetes* 50: 1720-1728 (2001).
3. JETTON, T. L.; LIANG, Y.; PETEPHER, C. C.; ZIMMERMAN, E. C.; COX, F. G.; HOWATH, K.; MATSCHINSKY, F. M. y MAGNUSON, M. A.: «Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut». *J. Biol. Chem.* 269: 3641-3654 (1994).

4. NAVARRO, M.; RODRÍGUEZ FONSECA, F.; ÁLVAREZ, E.; CHOWEN, J. A.; ZUECO, J. A.; GÓMEZ, R.; ENG, J., y BLÁZQUEZ, E.: «Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: Evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake». *J. Neurochem.* 67: 1982-1991 (1996).
5. EDWARDS, C. M. B.; MEERAN, K.; CHOI, S. J.; TAYLOR, G. M.; HEATH, M. M.; LAMBERT, P. D.; WILDING, J. P.; SMITH, D. M.; GHATEI, M. A.; HERBERT, J., y BLOOM, S. R.: «A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding». *Nature* 379: 69-72 (1996).
6. RODRÍGUEZ FONSECA, F.; NAVARRO, M.; ÁLVAREZ, E.; RONCERO, I.; CHOWEN, J. A.; MAESTRE, O.; GÓMEZ, R.; MUÑOZ, M. N.; ENG, J. y BLÁZQUEZ, E.: «Peripheral versus central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on satiety and body weight loss in Zucker obese rats». *Metabolism* 49: 709-717 (2000).
7. RONCERO, I.; ÁLVAREZ, E.; CHOWEN, J. A.; RABANO, A.; GARCÍA CUARTERO, B.; SANZ, C. y BLÁZQUEZ, E.: «Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor and glucokinase in human brain». *Diabetología* 43 (suppl. 1) A30 (2000).
8. ASHFORD, M. L. J.; BORDEN, P. R., y TREHERNE, J. M.: «Glucose-induced excitation of hypothalamic neurons is mediated by ATP-sensitive K⁺ channels». *Pflügers. Arch.* 415: 479-483 (1990).
9. OOMURA, Y.; ONO, T.; OYAMA, H. y WAYNER, M. J.: «Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus». *Nature* 222:282-284 (1969).
10. DUNN-MEYNELL, A. A.; RAWSON, N. E., y LEVIN, B. E.: «Distribution and phenotype of neurons containing the ATP-sensitive K⁺ channel in rat brain». *Brain Res.* 814:41-54 (1998).
11. KARSCHIN, C.; ECKE, C.; ASCHCROFT, F. M. y KARSCHIN, A.: «Overlapping distribution of K-ATP channel-forming unit Kir6 subunit and the sulfonylurea receptor SUR1 in rodent brain». *FEBS Lett.* 401: 9-64 (1997).
12. DUNN-MEYNELL A. A.; ROUTH, V. H.; KANG, L.; GASPESS, L., y LEVIN, B. E.: «Glucokinase is the likely mediator of glucose sensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons». *Diabetes* 51: 2056-2065 (2002).
13. NIIMI, M.; SATO, M.; TAMAKI, M.; WADA, Y.; TASKSHARA, J., y KANSANISKI, K.: «Induction of Fos protein in the rat hypothalamus elicited by insulin-induced hypoglycemia». *Neurosci. Res.* 23:361-364 (1995).
14. RONCERO, I.; ÁLVAREZ, E.; VÁZQUEZ, P. y BLÁZQUEZ, E.: «Functional glucokinase isoforms are expressed in rat brain». *J. Neurochem.* 74: 1848-1857 (2000).
15. ÁLVAREZ, E.; RONCERO, I.; CHOWEN, J. A.; VÁZQUEZ, P. y BLÁZQUEZ, E.: «Evidence that glucokinase regulatory protein is expressed and interacts with glucokinase in rat brain». *J. Neurochem.* 80: 45-53 (2002).
16. BATHERTHAM, R. L.; COWLEY, M.; SMALL, C. J.; HERZOG, H.; COHEN, M. A.; DAKIN, C. L.; WREN, A. M.; BRYNES, A. E.; LOW, M. J.; GHATEI, M. A.; CONE, R. D. y BLOOM, S. R.: «Gut hormone PY-Y_{3-36P} physiologically inhibits food intake». *Nature* 418: 650-654 (2002).

17. BLÁZQUEZ, E.; ÁLVAREZ, E.; NAVARRO, M.; RONCERO, I.; RODRÍGUEZ DE FONSECA, F.; CHOWEN, J. A. y ZUECO, J. A.: «Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide as a novel neuropeptide». *Mol. Neurobiol.* 18: 157-173 (1998).
18. TANG-CHRISTENSEN, M.; LARSEN, P. J.; THULESEN, J.; ROMER, J. y VRANG, N.: «The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide 2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake». *Nature Med.* 6: 802-806 (2000).
19. SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE, D.; SEELEY, R. J. y BASLEIN, D. G.: «Central nervous system control of food intake». *Nature* 404: 661-671 (2000).
20. BORG, W. P.; SHERWIN, R. S.; DURING, M. J.; BORG, M. A. y SHUMAN, G. I.: «Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release». *Diabetes* 44: 180-184 (1995).
21. SCHUIT, F. C.; HUYPENS, P.; HEIMBERG, H. y PIPELEERS, D. G.: «Glucose sensing in pancreatic β -cells. A model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus». *Diabetes* 50:1-11 (2001).

**DOS ESCUELAS DE CIRUGÍA: MADRID
Y BARCELONA. RIBERA SANS Y SALVADOR
CARDENAL (SESQUICENTENARIO)**

***TWO SURGERY SCHOOLS: MADRID
AND BARCELONA. RIBERA SANS AND SALVADOR
CARDENAL (150TH ANIVERSARY OF THEIR BIRTH)***

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

Académico Correspondiente

Resumen

Se cumple el 150 aniversario del nacimiento de dos eminentes cirujanos españoles de la época positivista. Son: Ribera i Sans, y Salvador Cardenal. Con este motivo, se estudian sus biografías, la aportación a la cirugía, como pioneros o innovadores, y la obra escrita realizada. Cada Escuela estuvo en su sitio, si bien guardan un cierto paralelismo científico.

Ribera, en Madrid, docente durante veintitrés años, tiene numerosos discípulos. Es considerado como iniciador de la cirugía de digestivo, pediátrica y pulmonar. Perteneció al claustro de profesores de San Carlos entre los que se encuentran San Martín y Guedea como cirujanos. Fue Director del Hospital del Niño Jesús. Y Académico de la R. A. N. M.

Cardenal es un destacado cirujano y maestro cuya obra se desarrolla en Barcelona. Se le considera el mayor divulgador del método antiséptico en la cirugía española. Fue director del Hospital del Sagrado Corazón, nombrado Catedrático Honorario de Cirugía y miembro del Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra. Académico de número de la R. A. M. B. Su vida profesional guardó relación con Ferrán. Fue padre de León Cardenal.

Abstract

Two eminent spanish surgeons from the positivism period were born 150 years ago: Ribera Sans y Salvador Cardenal. To mark this anniversary I have

studied their written work and their contribution to spanish surgery as pioneers. Each school had it, s own place although they kept certain parallelism.

Ribera worked in Madrid as a professor for 23 years and had many disciples. He initiated digestive, pedriatic and thoracic surgery.

He was a professor at San Carlos just like the surgeons: San Martín and Guedea. He was director of the Niño Jesús Hospital and a R. A. N. M. academic.

Cardenal is a distinguished surgeon who carried out his work in Barcelona. He extended the use of the antiseptic method in spanish surgery. He became Director of the Sagrado Corazón Hospital. He was also named Honorary professor of surgery and a member of the Royal School of Surgery in England, and R. A. Barcelona. His work was closely related to Dr. Ferrán, s. His son was León Cardenal.

Hoy, esta Corporación recuerda a unos hombres, que han sido gloria y grandeza de la cirugía española, cuya vida y obra se desarrolla preferentemente a lo largo del positivismo (1850-1914).

INTRODUCCIÓN

El Decano de Medicina de San Carlos le entregó al Dr. Ribera un oficio comunicándole que, fallecido su compañero de claustro el Prof. San Martín, de 59 años, ha dejado éste una manda testamentaria en que lega su cuerpo a la facultad para estudios anatómicos, ante la escasez de cadáveres. En consecuencia, le ruega se encargue de la necropsia.

Al Dr. Ribera, forjado en miles de operaciones y en la cumbre de su carrera quirúrgica, le temblaba el papel en las manos y, con voz emocionada, dijo: «¡Yo no puedo hacer eso!».

La disección anatómica y el estudio del cerebro se realizó en el Gran Anfiteatro de San Carlos, repleto de silenciosos profesores y estudiantes y fue dirigida por el catedrático de Legal, Tomás Maestre.

RIBERA

D. José Ribera y Sans (1852-1912), catalán de nacimiento, Tivissa (Tarragona), se quedó huérfano, a los quince años, y fue recogido por su tío José, de oficio abogado, que residía en Almería. Ésta es la razón de interrumpir los estudios en los Escolapios de Reus,

donde tuvo de compañeros a Gaudí y Toda Güell. Cursó medicina en Granada donde se licencia en 1876. Allí tuvo la suerte de ser, interno y discípulo de un ilustre profesor, proveniente de la escuela de Argumosa, D. Juan Creus y Manso, fervientemente admirado por Ribera, pues de alguna manera veía en él la figura paterna que le faltó. También menciona como su maestro a Vicente Guarneiro Gomez (1819-1880), gallego, que desempeñaba en Granada la cátedra de cirugía. Y cita con respeto a otro de sus profesores: Duarte.

Trasladado Creus a Madrid, para ocupar la cátedra de Cirugía, con él irá Ribera y realiza su tesis doctoral sobre «Toxemia Quirúrgica» (1877). Consigue su primer trabajo como médico de guardia, en el recién fundado, Hospital del Niño Jesús por concurso de méritos valorado por la Real Academia. Un año más tarde pasa a la plantilla de cirugía y seis años después será Jefe Facultativo y Director.

El hospital, copiando modelos de Londres, París y Roma, fue construido gracias a la importante aportación económica y entusiasmo de Dña. María Hernández, Duquesa de Santoña, por sugerencia y consejo de D. Mariano Benavente, que fue su primer Director. Del orden interno se encargó, como en otros hospitales españoles, a las religiosas Hijas de la Caridad.

Benavente es el «fundador de la pediatría en nuestra patria» (4), cuando la mortalidad infantil y perinatal tenía unas cifras alarmantes. El hospital fue situado inicialmente en el barrio de Peñuelas, calle del Laurel y de forma definitiva, desde 1881, en la calle de Menéndez Pelayo, donde actualmente continúa prestando servicio, en vistoso edificio de estilo neomudejar. Precisamente, al celebrarse el 125 aniversario de su fundación, los Dres. Jiménez Serrano y Ollero Caprani han publicado un libro recogiendo testimonios de lo que fue la marcha y acontecimientos desde su fundación hasta nuestros días (31-34).

Al fallecimiento de Benavente en 1885, fue nombrado director Ribera, quien ocupó el cargo hasta su muerte en 1912. Después aparecen como responsables del mismo, el profesor de cirugía Luis Guedea Calvo, Cipriano Pérez y Sarabia Pardo.

Colaborando con Creus y tras varios intentos opositando, Ribera alcanza la titularidad de la cátedra de cirugía de la Facultad de San Carlos en 1889.

Ribera, aunque catedrático de cirugía, dedicó toda su vida profesional al mundo del niño y sus enfermedades, pues fueron trein-

ta y cuatro años de inteligente laboriosidad. Separó la cirugía infantil de la general, y facilitó dentro de la práctica pediátrica el desarrollo de las especialidades básicas.

Para Alvarez Sierra (4), el Hospital del Niño Jesús es «la Meca de la pediatría Española», tal es el número tan importante de casos clínicos que se remiten de todo el país para su tratamiento. Y no duda en calificar a sus médicos de inmejorables. Al cumplir Ribera diez años de ejercicio publica *Estudios Clínicos de Cirugía Infantil* (1887). Por su prestigio fue llamado al Palacio de Oriente para ver, como enfermo, al niño que sería mas tarde el Rey Alfonso XIII.

Ribera, a través de sus discursos y ponencias, pone al día el estado del conocimiento de numerosas cuestiones de la cirugía general. Y da a conocer los primeros casos de cirugía gástrica y abdominal en nuestro país. «Reflexiones acerca de la laparotomía fundada en algunos hechos clínicos» es el título del discurso de ingreso en esta corporación, el 11 de febrero de 1894, al cual contestó el Dr. Juan Manuel Mariani.

Para Mariani, la admiración que siente por Ribera es rotunda, escribe: «... Puede decirse que ha sido el iniciador de toda la Cirugía Infantil moderna es nuestra Patria y que ha ido siempre a la par de los cirujanos extranjeros en la práctica de toda clase de operaciones».

ESTADÍSTICA

Sería prolijo, sin duda, extendernos en su estadística operatoria (39), pero dejemos constancia de 4.885 operaciones, agrupándolas por aparatos: 990 osteoarticulares; 1.052 cabeza-boca-cuello; 128 neo de mama; 92 tórax; 2.587 digestivo; 36 urología.

Simplemente para ver los diagnósticos sobre 518 operaciones de digestivo, son: 120 quistes hidatídicos; 83 gastroenterostomías (no-neos); 65 gastroenterostomías (neo); 36 gastrectomías (3 total); 19 intestino-mesenterio; 17 estrecheces de recto (no-neos); 22 neo de recto; 106 hernias (Bassini-Ribera); 50 hernias (Barker).

Podemos decir que, Ribera, dominó un abanico muy amplio de técnicas quirúrgicas y sus fundamentos fisiopatológicos. En aquellas fechas la cirugía general integraba todas las cavidades y órganos que se operaban, apenas se oteaban las especialidades. Es por la ciru-

gía infantil, cuando ésta alboreaba como una nueva disciplina, por lo que pasado el tiempo más conocemos a Ribera. A este propósito dirá sutilmente: «... la pediatría no será una especialidad, pero sí es muy especial la medicina de los niños...». Como cirujano digestivo y torácico adquiere una importante experiencia y en algunas técnicas es un pionero.

Al parecer, Ribera, es el cirujano que más número de pacientes operó en su época. Usó como anestesia el cloroformo y realizó la cirugía a mano descubierta sin guantes. De entre las aportaciones quirúrgicas debe mencionarse la ligadura abdominal o Método Ribera-Momburg, epónimo que se refiere «a la isquemia transitoria por compresión elástica para practicar con menos riesgo la desarticulación coxo-femoral y la cirugía pélvica» (5).

Es de resaltar la primera esplenectomía que realizó en España en un niño, o la primera gastrectomía total en el adulto, con anastomosis del duodeno al esófago. Más tarde en cadáver diseñaría una incisión en solapa para tener mejor campo, que actualmente no se usa.

OBRA ESCRITA

De su obra escrita destaca el libro *Clinica Quirúrgica General*, editado en Madrid en 1895 por N. Moya. Se refiere a la etiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades quirúrgicas. En cuarenta y cinco capítulos distribuye las clases tomadas a taquigrafía, en la Facultad, con una extensión de 655 páginas. Está dedicado a Creus y Manso, su maestro.

Este libro, no contiene esquemas, gráficos, fotografías o bibliografía, pero no obstante, recoge de forma clara y precisa como era la praxis de la cirugía en la época de su publicación con gran valor descriptivo.

Ribera dedica un capítulo a la cirugía antiséptica y aséptica, exponiendo cual era el método de Lister (1867) al que considera de una importancia fundamental en la práctica exitosa de la cirugía. Afirma que tuvo una vigencia científica, de una década aproximadamente, pues si bien perduró la filosofía de Lister, y los métodos antisépticos en general, el advenimiento de la asepsia hicieron quedar, en su criterio, el inicial método listeriano prontamente obsoleto.

Llama la atención que Ribera, que publica su libro, un año después de que Cardenal editase la tercera edición del suyo sobre antisepsia, tan leído y apreciado por los cirujanos, no cita a éste, en ninguna de sus páginas, cuando es reconocido el autor catalán como el mejor divulgador del método antiséptico, en España, y es origen de una importante escuela quirúrgica.

Y más aún cuando por esas fechas, Cardenal, ya había sido premiado y aceptado como miembro laureado, por la Real Academia de Medicina de Madrid, en 1880. López-Ríos (33), en su tesis, dice que en 1894 escribió Cardenal una polémica carta a Ribera que entre otras cosa decía «No hemos tenido maestros; a nadie debemos nada en este terreno; a fuerza de penalidades, constancia, vigiliass y disgustos hemos hecho algo, sin protección ni auxilio ajenos, movidos tan sólo por nuestra voluntad y guiados por nuestros mentores; estos últimos han sido las obras escritas por profesores extranjeros». Cabe pensar que este escrito es contestación a otra carta anterior de Ribera, tal vez debido a un comentario adverso sobre la primacía de la introducción de la antisepsia, lo cual trascendió a una revista médica de la época.

Como si se tratase de un texto de historiografía quirúrgica, en el libro de Ribera, pueden leerse sobre las enfermedades mas frecuentes que le tocaron asistir: lesiones sifilíticas, tuberculosas y tumorales. Se extiende en la asistencia de patologías ostoarticulares y los tumores blancos de las extremidades superiores o inferiores.

Otro título, de Ribera es *Elementos de Patología Quirúrgica General* (1900), I-II tomos, dedicado como libro de texto para la licenciatura. A lo largo de sus capítulos trata de: la inflamación, la supuración, la gangrena, las úlceras y fistulas, las heridas y traumatismos, los rayos X (descubiertos 5 años antes), las lesiones tuberculosas y los tumores.

Ribera fue un magnífico cirujano, docente y académico, más dotado para redactar que para hablar en público. Se le describe como más bien bajo de altura y con unos ojos muy vivos tras su gafas sin montura. En sus últimas fotos se le aprecia con barba y bigote blanco y una amplia frente por la escasez de pelo. Usaba levita como era costumbre y su carácter algo brusco, junto a la exigencia como docente, le hacía no ser querido por todos. Era amante de la música y generoso como lo demuestran sus donaciones económicas, e incluso la entrega de su biblioteca a la Facultad. Casado, creo que no tuvo hijos.

Fallecido tempranamente a los sesenta años, de hemorragia cerebral, en su necrológica, escribe el anatomista Olóriz un panegírico altamente elogioso y dice: «Ribera a fuerza de trabajo, talento, probidad y constancia fué conquistando la aureola de cirujano, publicista, maestro y patriota». Efectivamente, la facilidad para redactar, que tuvo desde niño, le ayudó en su labor literaria y autor de libros.

Su participación en Congresos, tanto nacionales como internacionales, fue muy activa en los últimos años de su vida. Le gustaba presentar su criterio sobre temas de actualidad y las aportaciones de los cirujanos españoles al campo de la cirugía, lo cual se recoge en su obra póstuma *Estudios Monográficos de Cirugía Española*. Ésta es la razón por la cual Olóriz le adjudica el termino de «patriota», pues siempre enalteció a sus maestros y a lo español.

ESCUELA

Dejó establecido un Premio, que lleva su nombre, al mejor estudiante de Patología Quirúrgica. De entre sus discípulos, señalar a Miguel Royo González (n. 1881), catedrático de Cirugía en Salamanca y Sevilla; Víctor Escribano García (n. 1870 Burgos), titular de Anatomía Operatoria en Granada, y que ha dejado interesantes monografías sobre historia de la anatomía y cirugía. También a Tello, profesor de Histología en Madrid; Julián de la Villa (n. 1881, Madrid), titular de anatomía en Madrid; García Tapia, catedrático de ORL; Isidoro de la Villa, Catedrático de Obstetricia en Valladolid, etc.

Aunque la vida de Ribera primeramente se desarrolló en Andalucía, para después establecerse, trabajar y triunfar en la Villa y Corte, él siempre tuvo presente a su tierra de origen, y al hablar denotaba un acento catalán. El que tuviese una hermana monja, en el Monasterio de Religiosas Cistercienses de Valbona, le hacía ir a visitarla y mantener más vivas sus raíces, si cabe. Al Monasterio hizo donación de la decoración de una capilla.

Sobre Ribera, la fortuna de encontrar los trabajos de Pego Busto (39), Víctor Escribano (23) y Espina Capo (24). Y recientemente la investigación realizada por Bartolomé Solohaga (6) nos han abierto las puertas del conocimiento de este magnífico profesor y cirujano general que es valorado como uno de los mas brillantes de la historia de nuestro país.

SAN MARTÍN

Obligado comentario merece un coetáneo quirúrgico y compañero entrañable de claustro de Ribera, en la Facultad de San Carlos. En la cirugía de Madrid, de aquella época, brillaba, más que ninguno, el navarro D. Alejandro San Martín (1847-1908), cinco años mayor que Ribera. San Martín ha sido considerado como una personalidad extraordinaria tanto por su inteligencia y capacidad de estudio como por sus cualidades humanas. Para Marañón, era la mejor cabeza de la medicina española con exclusión de la de Cajal.

Fue director del Clínico, Consejero de Instrucción Pública, llegando a Ministro y Senador por la Universidad Central. Relata García del Real (27) la extrema emotividad que produjo su fallecimiento, cuando además dejó una manda testamentaria para que su cuerpo fuese diseccionado para enseñanza de los alumnos, queriendo servir de ejemplo, dada la escasez de cadáveres de que disponían los estudiantes. Autopsia que se realizó en el solemne Anfiteatro de San Carlos, en un acto que sobrecogió a sus colaboradores y discípulos, y que fue dirigida por el catedrático de Medicina Legal D. Tomás Maestre.

San Martín fué nuestro primer cirujano vascular y experimental. Sus trabajos e intervenciones se refieren preferentemente a esta rama de la cirugía, dice Escribano, (23): «... Antes de él se habían hecho fleborrafias y suturas arteriales en heridas, ya quirúrgicas, ya accidentales y en el tratamiento de los aneurismas; pero la sutura arteriovenosa con posibilidad de invertir la fisiología del curso de la sangre en una de nuestras extremidades, y la multitud de aplicaciones que de esta idea madre se han derivado y todavía se deducirán, en las arteritis, embolias, destrucciones arteriales extensas, etc., a San Martín pertenecen».

Y, efectivamente, sus trabajos valieron para que el catalán Rudolf Matas (1860-1957), afincado en New Orleans, cultivase con éxito la cirugía vascular, e incluso fuesen de ayuda para Alexis Carrel (1873-1944), Premio Nobel en 1912.

Sobre las fístulas arteriovenosas, realizadas experimentalmente con cerca de 40 perros intervenidos, lo estudia Pérez Gallardo en una tesis (41). Esa idea primigenia, de San Martín, de aprovechar las vías venosas para a través de ellas dirigir la sangre arterial, hubo de reconocer su inviabilidad en la realidad.

En la escuela matritense de San Martín se formaron grandes

docentes y cirujanos como: Olivares, hermanos Covisa, Goyanes, Hernando, Juarros y Cañizo.

Con emoción, Ribera (46) escribió al fallecimiento de San Martín, que ocurrió cuatro años antes de su propia muerte, la biografía de su compañero. Se dice que los alumnos maliciosamente les preguntaban: ¿Quién de los dos es mejor cirujano? Y si se dirigían a Ribera decía que San Martín, pero si el preguntado era San Martín contestaba que Ribera.

Estamos en unas décadas históricas, avanzado ya el diecinueve, en que desde Europa y con mayor resonancia en Barcelona se afianza una nueva forma de operar, tutelada y difundida por Cardenal. Pero, ¿Quién fue Cardenal?

CARDENAL

D. Salvador Cardenal Fernández (1852-1927), valenciano de nacimiento, hijo de padre vasco y de madre burgalesa, según afirma Corachán (16), tiene una obra vinculada plenamente a Barcelona, donde ejerció como cirujano y director del Hospital del Sagrado Corazón, desde su fundación en 1879. En una reseña publicada por Antonio Morales (36) en 1927, dice: Cardenal vino a Cataluña siendo niño porque «su padre era un notable ingeniero, fue el que dirigió el canal de Urgel, así como su hermano Carlos también ingeniero había dirigido muchas obras».

Cardenal fue viajero desde joven e influenciado por su padre estudioso y conocedor de varios idiomas, y ya licenciado en medicina en la Facultad de Barcelona (1874), visita: Inglaterra, Francia, Suiza, y Viena, recabando información sobre una nueva manera de practicar la cirugía, en base al conocimiento de los microorganismos patógenos responsables de la sepsis en las heridas y fracturas. Podemos decir, sin empacho, que este emblemático médico puso en contacto la cirugía española con las corrientes mundiales. Cardenal conoció a T. Billroth en Viena, aprendiendo de éste la cirugía del cuello y del estómago. En Berna tuvo la oportunidad de ver al P. Nobel de 1909 de T. Kocher y su sistemática cirugía del bocio.

Pero el acontecimiento que mas marcó su aprendizaje fue la visita a J. Lister (1827-1912) en Londres, pues desde de ese momento se convirtió en el adalid del método antiséptico.

Esa renovación de la práctica quirúrgica, la transmitió a los ci-

rujanos de su entorno catalán, y posteriormente a los que iban llegando para conocerle. Sus viajes de estudios por Europa han sido glosados por Trías Pujol (55). También entabló amistad con Leopold Ollier (1830-1910) en Lyon, que fue un avanzado de los injertos cutáneos.

Cardenal se distinguió, en el postgrado, como un magnífico anatomista y tiene a mucha gala poner en su currículum: Preparador anatómico por oposición de la Facultad de Medicina de Barcelona. Dejó mas de 3.000 preparaciones para el Museo. Fue su mentor Letamendi.

Agustí Peypoch (2), en frase feliz, escribe: «Cuna de la Cirugía Española se ha denominado al Hospital del Sagrado Corazón de Barcelona, pues en él se desarrolló la obra y aportación del más significativo de nuestros maestros del arte quirúrgico, que fue Cardenal».

CIRUGÍA ANTISÉPTICA Y LIBRO

Data de 1879 la presentación en la Real Academia Nacional de Medicina, del trabajo de Cardenal (12) *Caracteres diferenciales histológicos y clínicos entre el lupus, el epiteloma, y el cancer ulcerado, estudio comparativo de su tratamiento*. Esta monografía fue ganadora del concurso que llevaba aparejado el premio de Socio laureado (con medalla de oro), al que Cardenal siempre tuvo en gran estima.

Desde que en 1880, cuando contaba 28 años, publica *Guía práctica para la cura de las heridas y aplicación del método en cirugía*, donde recoge su experiencia profesional de tres años, es considerado como el introductor y divulgador de la moderna cirugía antiséptica. Lo que es tanto como decir: que la cirugía inicia la mayoría de edad. Hasta esa época las infecciones arruinaban los intentos quirúrgicos, la simple laparotomía era considerada como un acto temerario, en todo el mundo.

Cardenal empleó productos antisépticos tanto en pulverizaciones de los campos operatorios, como en gasas impregnadas o perfusiones mediante catéteres de las heridas. Acérrimo listeriano, usó inicialmente el ácido fénico al 5 % para pasar después a la desinfección simplemente por el alcohol al 5 % por considerarlo menos mortificante para los tejidos. Puede ser oportuno aclarar que como antisépticos en cirugía se usaron muchos productos químicos a fin de conseguir el efecto deseado como: sublimado corrosivo, creoso-

ta, cloro, ácido tánico, timol, permanganato potásico, formaldehído, cianuro de mercurio y cinc, citrato de plata, etc.

La segunda edición de su libro de cirugía antiséptica ve la luz en 1887 y lo prologa en Ginebra. Y tras dieciséis años de experiencia con el método quirúrgico publica una tercera edición. Obra extensa aunque, Cardenal, denomine manual, con el título *La Cirugía Antiséptica* 1896 (2.^a ed.). Para esas fechas ya nadie duda en Europa de la eficacia del método. Permitió una mejora espectacular en los resultados, tan graves hasta entonces, de la cirugía de las cavidades y de las grandes heridas. Se salta ya esa gran barrera de las infecciones que impedían la progresión de la cirugía. Como anexo, incluye Cardenal, un capítulo dedicado a la naciente microbiología co-firmado por Ferrán.

La valoración de la obra para Trías Pujol (55) es alta; dice: «... la importancia del libro hace que constituya la Biblia para los cirujanos españoles y denomina a Cardenal profeta de la Antisepsia en España como lo fue Lucas Championiere en Francia». El elogio encendido de Corachán (18) no es menor, quien le señala como «Apóstol de la cirugía moderna», y agrega «era un cirujano que ante un enfermo razonaba como un internista».

La aportación científica de Cardenal debe enmarcarse, aunque no únicamente, en la enseñanza del método antiséptico aplicado a la cirugía. Con profundidad ha estudiado Riera (48) la difusión, y la aceptación o no, por parte de los cirujanos, de esa época, de este sistema de operar y tratar las heridas hasta llevarlas a curación.

Ampliando la información, en el tema de la asepsia, ya en 1890 se traduce al español el trabajo de Von Bermann (8) con el título *La asepsia en cirugía*, y ese mismo año Ruyter, ayudante de Bermann (50), publica en Madrid *La asepsia en vez de la antisepsia*. Aportaciones, pues, fechadas seis años antes que la última edición del libro de Cardenal.

Es por ello que Ribera hubiese afirmado que el esplendor de la antisepsia duró tan sólo una década. Ese periplo científico estudiando la evolución de la antisepsia a la asepsia, tomando como protagonista a Cardenal ha sido descrito por Danón Bretos (20) pormenorizadamente, reproduciendo el método y mostrando sus aparatos.

El magisterio de Cardenal en el terreno quirúrgico se concreta mucho en la cirugía abdominal, aunque fuese un cirujano general, y como tal tiene en su estadística gran cantidad de otros tipos de operaciones como las traumatológicas y óseas en general.

Es en la cirugía del estómago donde se han forjado los cirujanos del abdomen, desde su comienzo, con la evolución de sus técnicas, a lo largo de un siglo (56). Pues bien, la historia del tratamiento de la úlcera y del cáncer gástrico va muy unida tanto a Cardenal, como pionero, como a miembros de su escuela catalana a los cuales dedicaremos unos comentarios. Como anestesia usó el cloroformo y se le considera el introductor de los guantes quirúrgicos para operar que preconizaba Haldsted desde América.

Cardenal, en 1881 ya realiza la laparotomía con buenos resultados. Como es sabido, la cirugía del abdomen se inicia, mundialmente e igual ocurre aquí, para extirpar los grandes quistes de ovario y otros procesos pelvicos. Posteriormente las manos de los cirujanos se atreven a derivar el estómago estenosado, en el píloro, a un asa intestinal, e incluso a reseca el estómago. Pero siempre con una buena antisepsia.

ESTADÍSTICA

Recurriendo a la pluma de Corachán (18) que recogió la estadística operatoria de Cardenal, ofrecemos los siguientes datos hasta 1927, sobre un total de 10.220 intervenciones generales, de las cuales son 2.790 laparotomías, con las siguientes indicaciones; 335 ovariectomías; 554 histerectomías; 507 apendicectomías; 654 gastroenterostomías; 740 otros diagnósticos. Puedo decir que «el libro de operaciones» de un cirujano era, hasta la llegada del ordenador, un tesoro que se guardaba en la biblioteca siempre. Era el testimonio de lo que fue su actividad profesional, su vida como cirujano, algo que hoy se ha perdido.

ESCUELA

El equipo inicial de Cardenal está representado por el valenciano Álvaro Esquerdo (n. 1851), y Francisco de Sojo, quien hace la primera gastro-enterostomía a finales de siglo y que más tarde se dedica a la otorrinolaringología. Desde 1898 se divulga la gastroenterostomía en España por el impulso de Francisco Rusca Domenech (1868-1909), interno de Cardenal, quien estudió la carrera en Montpellier, y obtuvo la cátedra de Cirugía de Barcelona en 1905, vacante por la muerte de Giné y Partagás.

Miguel Angel Fargas i Roca (1858-1916) Castelltersol, hace en 1895 la derivación gástrico intestinal en una joven con estenosis pilórica, que estaba pendiente de la llegada a Barcelona de Doyen, el cirujano parisino y ante la imposibilidad de venir éste, realizó la intervención él mismo.

Fargas, se dedicará, mas adelante, a la Ginecología y Obstetricia alcanzando la cátedra de Barcelona en 1893 y originando una escuela brillantísima que se autodenominaba la Escuela de Salerno.

Leyendo a Nubiola (33), en una descripción de la vida y obra de Fargas, recuerda a: Jacinto Reventós, Luis Frontera, Enrique Noguera, Antonio Morales, González Mármol, y él mismo. La necrológica de Fargas, en la Sociedad de Ginecología Española (52), corrió a cargo de Moreno Álvarez, Cardenal, Cospedal y Nubiola, el 1 de marzo de 1916. Su vida y obra ha sido recogida por Alonso Duato (3), con motivo de una tesis.

Y paralelamente en Madrid, este último lustro del diecinueve, si se leen las actas de la Real Academia, se encuentran igualmente las primeras comunicaciones de estas derivaciones gástricas y habrá que referirse a Ribera, Gutiérrez, Calvo, y Cervera (8), etc.

Cardenal, en Barcelona, realiza en 1902, la primera colecistogastrostomía, aplicando un criterio fisiopatológico para la curación de la úlcera, tratando de alcalinizar el medio ácido del estómago, siguiendo las directrices de Jaboulay, que tanta influencia tuvo en los ambientes científicos alemanes y españoles.

En su época de madurez profesional le describe el cronista de Barcelona Joaquín Nadal (37) «más bien bajo que alto; perfectamente proporcionado; el tronco coronado por una cabeza de cráneo redondeado y dimensiones tal vez excesivas para su cuerpo; facciones correctas y muy marcadas; ojos de mirar penetrante tras los cristales de sus gafas con montura de oro; bigote largo pero escaso, y largas patillas que dejaban al descubierto un mentón voluntarioso». Y, por lo que se refiere a la manera de vestir, recuerda el cronista que era sumamente cuidadoso de su persona, con levita corta, azul oscuro o negra, con reminiscencia de guerrera militar, sin solapas y cuello de camisa de su invención.

También dice Corachán que Cardenal tenía una magnífica biblioteca y que en los márgenes de los libros hacía anotaciones, sobre su criterio al respecto, con gran enjundia. Cardenal (14), contestando al ingreso de Fargas en la Real A. de Barcelona en 1894, escribe: «El cirujano realizará la intervención que indica si en lugar de tra-

tarse de una persona extraña, se tratara de sus hijos, de su madre, o de uno mismo». Esta frase encierra, en sí misma, una verdadera lección de ética.

CONTEMPORÁNEOS CATALANES

Otros contemporáneos de Cardenal en Barcelona son los catedráticos de cirugía: Morales Pérez (n. 1856), quien le dedicó unas emotivas cuartillas, a su fallecimiento, en el *Siglo Médico*, y Enrique Diego Madrazo (1850-1942), santanderino, el más longevo de los cirujanos españoles, pues vivió 92 años, quien ocupó la plaza durante dos años y es autor del libro *Lecciones de Clínica Quirúrgica*, 1888 (Barcelona); es seguidor de Cardenal en la práctica antiséptica y divulgador de ella en la cornisa del Cantábrico. A él se refiere Corbella (19) sobre la actitud que le impulsó a dejar voluntariamente la cátedra de Cirugía de Barcelona, en tan corto espacio de tiempo.

Y el aragonés Luis Guedea y Calvo (1860-1916), catedrático de Cirugía sucesivamente en Cádiz, Barcelona (hasta 1894) y Madrid (1896). Ingresó en la R. A. N. de M. en 1908 y editó los *Apuntes de Patología Quirúrgica*.

Sin duda, el talante, impulso y entusiasmo de hombres como Cardenal contribuyeron a elevar el nivel de la Cirugía española, e intentaron ponerla al día a semejanza de los países más destacados de Europa. Dice Jaime Pi-Figueras (1900-1991) (43), el maestro contemporáneo de la cirugía del Hospital de San Pablo: en la España de 1915, «la gastroenterostomía dejó de ser infrecuente para convertirse en habitual, así como algunas resecciones por tumor gástrico».

Lo cual corrobora la contestación de Fargas a Bartrina en la Real Academia de Barcelona, al manifestar: «... que si antes en la cirugía del estómago se estaba pendiente de Doyen, en 1915 lo operan en Barcelona habitualmente Cardenal, Álvaro Esquerdo, Morales, Ribas y Ribas, Torres, Reventós, Estapé, Pujol y otros muchos jóvenes más, pudiendo reunir más de un millar de casos de esta cirugía».

Leer estas palabras abren el conocimiento de lo que ha sido la transmisión del saber de unas generaciones a otras, pues varios de los autores citados, a su vez, fueron punto de iniciación de nuevas escuelas de cirugía.

En Inglaterra, por la difusión del método antiséptico que hizo Cardenal, se le acepta, en 1890, como miembro del Real Colegio de

Cirujanos. En 1922, ya mayor, su designación como Catedrático Honorario de Cirugía de la Facultad de Medicina de Barcelona quiso ser una muestra de consideración y gratitud por su obra y magisterio.

Cardenal supo agrupar a su alrededor una pléyade de primeras figuras de la cirugía, orgullosos de haber pertenecido a su escuela, que, aparte de sus iniciales colaboradores, son: Raventós, Requesens, Ribas y Ribas y su propio hijo León, cuya práctica profesional se adentra en el siglo xx.

Anecdóticamente se recuerda que, siendo mayor D. Salvador Cardenal, asistía a los congresos nacionales de Cirugía, y los asistentes que no le conocían preguntaban: ¿Quién es ese señor?, y tenían que contestarles: «Es el padre de D. León Cardenal».

FERRÁN

D. Jaime Ferrán i Clúa (1852-1929), hijo de médico, natural de Corvera de Ebro, en Tarragona, debe ser recordado con generosidad. Se trata de nuestro primer español dedicado al conocimiento del mundo de los micro-organismos, que, cómo se sabe, se desarrolla, en la comunidad científica internacional, intensamente, en la mitad posterior del diecinueve.

Emulando a las escuelas de París y Berlín, Ferrán, inicialmente, en su pequeño laboratorio particular de Tortosa, sin ayudas e incluso soportando a detractores, y más tarde como director del Instituto de Higiene Municipal de Barcelona hasta 1904, avanzó en el conocimiento de las bacterias, y preconizó las vacunaciones de la población, por ejemplo, contra la epidemia del cólera de 1885 en Valencia, donde hubo 4.919 muertos, y preparó la vacuna antitífica en 1887, con éxito, y lo intentó sin resultado contra la tuberculosis.

Fruto de la colaboración con Cardenal será el anexo sobre bacteriología quirúrgica en el libro de éste, donde pueden apreciarse preciosas láminas de las primeras identificaciones del mundo de los micro-organismos. Para Matilla (35) «es una estrella de primera magnitud y, dentro del ámbito de la Bacteriología y ramas anejas, es la primera figura, creadora de conceptos y principios básicos, que después resultaron altamente interesantes e inalterables en gran medida». Recuerda Díaz-Rubio (21) cómo, en 1884, Ferrán mereció que la Real Academia de Medicina premiara su trabajo *Memoria sobre el parasi-*

tismo bacteriano, cinco años después del premio que ganó Cardenal. Su biógrafo Bertrán, en 1917 (11), no dudó en titular su libro *La vida de un sabio útil: Ferrán*. Y, con sutil perspicacia, Leyva-Cobián (32) denuncia cómo la herencia de Pasteur fue duradera mientras el legado de Ferrán fue efímero, en gran medida por esa idiosincrasia de los españoles, tan poco dispuestos a valorar lo propio.

INTERVENCIONES

Prof. Durán Sacristán

Quiero felicitar con gran entusiasmo, por el afecto que le tengo, al Prof. Francisco Vázquez Quevedo por la excelente y amena conferencia que acabamos de escuchar.

Para un cirujano general es un gran placer oír hablar de esta época del Positivismo Naturalista, en que los grandes cirujanos hacían toda la cirugía: la asentaron sobre bases morfológicas, anatomopatológicas y clínicas e hicieron que sus hallazgos, técnicas y experiencia, sirvieran de pauta al quehacer quirúrgico ulterior a su época. Realmente, muchos criterios y prácticas de entonces se han prolongado hasta nosotros.

Es muy meritorio que el Dr. Vázquez Quevedo, que es un cirujano excelente y prestigioso, que dirige la Academia de Cantabria con enorme éxito y actividad, utilice también sus dotes de historiador de la Medicina y de forma más concreta de la Cirugía para hacer excelentes publicaciones y comunicaciones a esta Real Academia, de forma periódica y cabal.

La biografía que ha presentado hoy de Ribera y de Cardenal han sido ejemplo de lo que hay que estudiar y difundir de estos dos hombres claves de la Cirugía española de finales y comienzos de siglo en el Positivismo.

Muchas felicidades al Dr. Vázquez de Quevedo, que sabe bien la gran valoración y cariño que sentimos por él en esta Casa.

Prof. Tamames Escobar

Felicito a mi buen amigo el Dr. Francisco Vázquez de Quevedo, que, una vez más, hace gala de sus conocimientos sobre la historia

de la Cirugía. El interés de su conferencia aumenta con la amabilidad en la presentación y capta nuestro interés y atención desde el primer momento. Despierta, en nosotros, la nostalgia de los años de las ilusiones, los de la carrera y los primeros años como cirujanos, y nos recuerda las instalaciones y nuestro trabajo en el viejo Hospital de San Carlos. De la época en que se iniciaba, con fuerza, el nacimiento de las especialidades, aunque vivíamos, todavía, aquella actividad tan gratificante para el cirujano, que, en su trabajo diario, era capaz, tanto de tratar una fractura como de reseca un estómago o llevar a cabo alguna de las primeras intervenciones que empezaban a hacerse sobre el corazón. Con su trabajo, el Dr. Vázquez de Quevedo evitará que seamos olvidados. Siempre permaneceremos en las páginas de su *Historia de la Cirugía en España*.

En este momento yo no sería fiel a la memoria del Dr. Ribera Sans, si no le recordara con agradecimiento. En el curso 1950-51 conseguí el Premio que él dejó establecido, que se obtenía por oposición, sin programa previo. Recuerdo que el tema que tuvimos que desarrollar, los tres o cuatro alumnos de quinto curso que nos presentamos, fue el del *Estado actual del tratamiento de las cardiopatías congénitas*. Suponía este tema un homenaje al mismo Ribera Sans, impulsor de la Cirugía infantil y una gran novedad entonces, pues no olvidemos que la primera ligadura de un ductus la había realizado Gross, en 1938, es decir, doce años antes y sólo habían transcurrido seis años desde que Blalock efectuara la intervención que lleva su nombre unido al de la Dra. Taussig, para el tratamiento de la Tetralogía de Fallot o Crafoord, reseca, con éxito, la zona estrecha de la coartación de aorta, seguida de la anastomosis de ambos extremos de la aorta, seccionada.

Al proyectar la diapositiva de la convocatoria del Premio correspondiente al curso 1940-41, he podido ver el nombre de alumnos que luego fueron cirujanos prestigiosos, como Carmelo Gil Turner.

En cuanto a Alejandro San Martín Satrústegui, efectivamente, es reconocido mundialmente, como un pionero de la cirugía vascular, en el tratamiento de la isquemia de las extremidades inferiores. Yo creo que cuando él practicó la anastomosis latero-lateral entre arteria y vena femoral, buscaba el desarrollo de una circulación colateral salvadora, como sabemos ocurre en el caso de los aneurismas arteriovenosos y no tanto el paso de sangre, por la vena, a la periferia, ya que razones hemodinámicas obvias hacen que la sangre fluya centrípetamente en la vena, aparte de que las válvulas veno-

sas, a menos que se hagan insuficientes, impiden su llegada al lecho distal. Esta operación practicada en 1902 ha sido, después, recordada por los cirujanos y practicada en diferentes ocasiones, con el mismo objetivo, el del aumento del riego arterial en la extremidad isquémica. Nosotros mismos, hace ahora treinta años, desarrollamos un procedimiento para aquellos casos en que el *by-pass* arterial se implanta en arterias con mala salida distal. Seccionábamos transversalmente la vena safena y, ligando el extremo distal, anastomosábamos el proximal a la arteria, distalmente al extremo distal del *by-pass* arterial, buscando la derivación del exceso de sangre a la vena safena. Pero al no conseguir, en los diferentes casos extremos en que lo empleamos, éxitos evidentes, acabamos abandonando el procedimiento.

Quiero también recordar a José Goyanes Capdevilla, que aparece en una de las fotografías que nos ha mostrado, y que es reconocido, internacionalmente, como el primer cirujano en el mundo que, en 1906, empleó un segmento de vena para sustituir la arteria poplítea.

Mi felicitación, nuevamente, al Dr. Vázquez de Quevedo por el interés de su comunicación y la atractiva manera de presentarla.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Nos felicitamos nuevamente hoy por dos magníficas ponencias. En primer lugar, la conferencia del Prof. Blázquez, llena de contenido fisiopatológico, muy actualizada, muy clara, sobre ese problema que constituye una reunión de funciones que, reguladas fundamentalmente por el hipotálamo, tienen como resultado asegurar la estabilidad del metabolismo, de la glucosa y de sus funciones colaterales. La conferencia ha sido perfecta y muy actualizada, por lo que felicito muy sinceramente al Prof. Blázquez, sobre todo en la exposición de los sistemas de la glicoquinasa, de las proteínas reguladoras, de toda esta cuestión metabólica y de los sensores, receptores y funciones interrelacionadas de estas importantes funciones metabólicas.

En la segunda conferencia, tengo que felicitar al Prof. Vázquez de Quevedo por muchos motivos. Gran cirujano, a la par que historiador magnífico de la cirugía y la medicina, ha traído a nuestra memoria a dos figuras que fueron Académicos de esta Corporación.

Glosar la figura de esos hombres que en muchos años nos han precedido es motivo de especial gratitud por parte de todos nosotros. Dos grandes cirujanos: Ribera Sans, formidable, muy importante, con una gran obra, libros importantes de cirugía y patología quirúrgica, en una época, además, en que la técnica quirúrgica tenía las dificultades propias de una parte de la preparación del enfermo, anestesia, posteriormente infecciones, etc. El otro gran personaje de la cirugía, Salvador Cardenal, con tratados importantes sobre anti-sepsia, etc., y con la importante gloria de haber sido recibido como miembro del Colegio de Cirujanos de Londres por sus méritos indiscutibles.

Yo he oído hablar mucho a cirujanos catalanes en congresos sobre la figura de Cardenal padre, como entonces decíamos, y, como es natural, ha recordado a su hijo, D. León Cardenal. Yo no fui discípulo de él, porque lo fui de D. Laureano Olivares; al llegar a esa parte de la asignatura unos íbamos con Cardenal y al año siguiente tocaba con Olivares, gran cirujano éste.

Pero todos recordamos a D. León Cardenal por esos pasillos de San Carlos, su figura enjuta, elegantísimo, de una habilidad quirúrgica grande al que todos íbamos a ver operar desde la parte alta del quirófano; importante cirujano, gran técnico quirúrgico, gran profesor de cirugía como también lo fue el Dr. Olivares Y todos los que aquí se han citado. Es obligado para mí, además, recordar a León Cardenal en su faceta como Rector de la Universidad Complutense en aquellos años tremendos de la preguerra y guerra civil española. Era un hombre que poseía el don de la amabilidad y, a pesar de las dificultades de aquellos años, estabilizó la entonces Universidad Central.

Con este recuerdo a D. León Cardenal, a su antecesor D. Salvador y a Ribera Sans, y a todo lo que la cirugía y los cirujanos han hecho por el progreso de la medicina, les pido excusas por haberme prolongado emocionalmente en estas palabras.

Se levanta la sesión.

BIBLIOGRAFÍA: Petición al autor (Paseo de Pereda, 20 - Santander. 39004 Cantabria). Por su extensión.