



ANALES DE MEDICINA Y CIRÚGIA

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCION DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

AÑO LIII - II EPOCA

ABRIL-JUNIO 1977

VOL. LVII - NUM. 248

BIO-HUBBER

COMPRIMIDOS

JARABE

**Antibiótico y quimioterápico en las
INFECCIONES GASTRO-INTESTINALES**

(Véase más información frente a pág. 85)



TILITRATE

EFICACIA ANALGESICA
A LA MEDIDA
DEL DOLOR

FORMULA: Clorhidrato de Tilidina

INDICACIONES: Gracias a su potente acción analgésica, TILITRATE, está indicado para el tratamiento de los dolores intensos de cualquier etiología y localización.

CONTRAINDICACIONES: Niños menores de un año.
Aún cuando en experiencias efectuadas en animales se demostró la ausencia de efectos teratogénicos, es preferible no administrar el fármaco a mujeres en estado de gestación.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Por tratarse de un analgésico potente, puede provocar la aparición de mareos, vómitos o náuseas. Se impide su presentación evitando la fatiga corporal y acostándose en el momento en que se observa su aparición.

PRECAUCIONES: Debe administrarse con precaución en enfermos nefrolitiásicos con insuficiencia renal o hepática.
Los pacientes en tratamiento, no deben conducir automóviles ni manejar máquinas peligrosas así como tampoco ingerir bebidas alcohólicas.

POSOLOGIA-PRESENTACION-PRECIO:

SOLUCION:

20 gotas 3 ó 4 veces al día, mantenidas en la boca, sin diluir, el mayor tiempo posible o incorporándolas a un terrón de azúcar.
En niños se recomienda la dosis de 1 gota por año de edad, sin sobrepasar en los 11 a 14 años la dosis de 10 gotas, 3 ó 4 veces al día.

Frasco con 10 ml. P. V. P. 197,40 pts.

SUPDSITORIOS:

Un supositorio 4 veces al día.
Caja con 10 supositorios. P. V. P. 155,10 pts.

Las dosis iniciales pueden aumentarse hasta el doble en casos de dolores muy intensos.

INYECTABLES:

Según la intensidad del dolor 1-2 inyectables (1-2 ml.), 4 veces al día, por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa lenta.
Caja con 10 inyectables. P. V. P. 128,60 pts.



LABORATORIO
SUBSTANCIA
FARM. IND. MANIS MARTEL - FRAS. DE CLONINGHE

ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCION DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE BARCELONA

AÑO LIII - II EPOCA

ABRIL-JUNIO 1977

VOL. LVII - NUM. 248

DEPOSITO LEGAL B. 1842 - 1959

PUBLICACION TRIMESTRAL

Director:

Prof. Dr. Pedro Domingo
Presidente de la Real Academia

Consejo de Redacción:

Dr. J. Aisina Bofill
Prof. R. Arandes
Prof. A. Azoy
Prof. M. Badell Suriol
Prof. A. Balcells Gorina
Prof. A. Ballabriga
Prof. J. L. Ballibrea
Prof. J. J. Barcia Goyanes
Prof. Joaquín Barraquer
Prof. L. Barraquer Bordas
Prof. M. Bartolomé Rodríguez
Dr. M. Broggi Vallés
Prof. F. Buscarons Ubeda
Prof. José Cabré
Dr. A. Caralps Massó
Dr. A. Cardoner
Dr. J. Carol
Dr. M. Carreras Roca
Dr. A. Carreras Verdaguera
Prof. J. Casanovas
Prof. R. Castillo Cofiño
Prof. Felipe Cid
Prof. V. Cónlli Serra
Dr. J. Cornudella
Prof. A. Cortés Lladó
Prof. M. Cruz Hernández
Prof. E. Cuenca
Prof. F. de Dulanto

Prof. S. Erill
Prof. A. Fernández Cruz
Prof. Amadeo Foz
Dr. A. Gallart Esquerdo
Prof. Jaime Gállego
Prof. F. García Valdecasas
Prof. J. Gibert Queraltó
Prof. J. M.ª Gil Vernet
Prof. S. Gil Vernet
Dr. A. Gómez
Prof. F. González Fusté
Prof. J. González Merlo
Dr. J. Gras Riera
Dr. J. Isamat
Prof. F. Jané Carrencá
Prof. J. Jiménez Vargas
Dr. F. Josa
Prof. J. Laporte
Dr. F. Martorell
Prof. J. M.ª Mascaró Ballester
Prof. L. Miravittles
Prof. J. Obiols Vié
Dr. B. Oliver Suñé
Prof. C. Pera Blanco Moraes
Dr. J. Pi Figueras
Prof. G. Piédrola
Prof. J. Pifol Aguadé

Prof. F. Puchal
Dr. P. Puig Museet
Dr. J. Puig Sureda
Prof. A. Puigvert
Prof. A. Pumarola Busquets
Prof. F.-E. Raurich
Prof. D. Ribas Mujal
Prof. M. Ribas Mundó
Dr. A. Rocha
Dr. B. Rodríguez Arias
Prof. A. Rodríguez Torrea
Prof. C. Rozman
Prof. D. Ruano Gil
Dr. J. Salarich
Prof. M. Sales
Prof. J. A. Salvá Miquel
Dr. V. Salleras
Prof. G. Sánchez Maldonado
Prof. R. Sarró
Dr. J. Sécull
Prof. M. Soriano
Dr. A. Subirana
Prof. M. Taure
Prof. José Traserra
Prof. M. Usandizaga
Prof. S. Vidal Sivilla
Dr. J. M.ª Vilaseca Sabater

Secretario de Redacción:

Dr. M. González Ribas

REDACCION:

Carmen, 47 - BARCELONA-1

ADMINISTRACION:

Berlin, 42 — BARCELONA-15 — Tel. *321 72 00

Administración de Publicidad: ESMON

Vía Layetana, 162-164, 2.ª planta - Tels. 215 35 31 - 215 79 99 - BARCELONA-9

IMPRESO EN INDUSTRIA GRAFICA FERRER COLL, S. A. - PJE. SOLSONA, s/n. BARCELONA - 14

ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA se publican trimestralmente, bajo la dirección de la Real Academia de Medicina de Barcelona.

Reúne trabajos originales de los que fueron explanados en las Sesiones científicas de la Academia y otros de colaboración libre.

Todos los facultativos sanitarios pueden aportar trabajos originales, a condición de que sean inéditos, no resulten demasiado extensos y tengan —de estimarse preciso— un número limitado de cuadros sinópticos y de ilustraciones.

Solicita con empeño la Redacción que se presenten transcritos a máquina, claramente y con interlíneas. Los gráficos, dibujos, fotografías, etc., han de permitir siempre una fácil reproducción de los mismos.

Todas las referencias bibliográficas deben ajustarse a las normas más en uso.

Secretaría manifiesta que recurrirá al derecho, natural, de modificar la distribución de materiales, sin alterarlas substancialmente, para una mejor edición de la publicación.

Un exceso de ilustraciones y de páginas podría ser objeto de un resarcimiento económico, que trataría directamente la Administración con el autor o autores de los trabajos.

Se prevé que haya, también, una Sección dedicada a Crítica de Libros.

Cabe establecer, siempre, un intercambio con las demás revistas nacionales y extranjeras que lo deseen.

Ni la Real Academia de Medicina de Barcelona, ni la Secretaría de Redacción, convalidan las opiniones sustentadas por los autores de los trabajos.

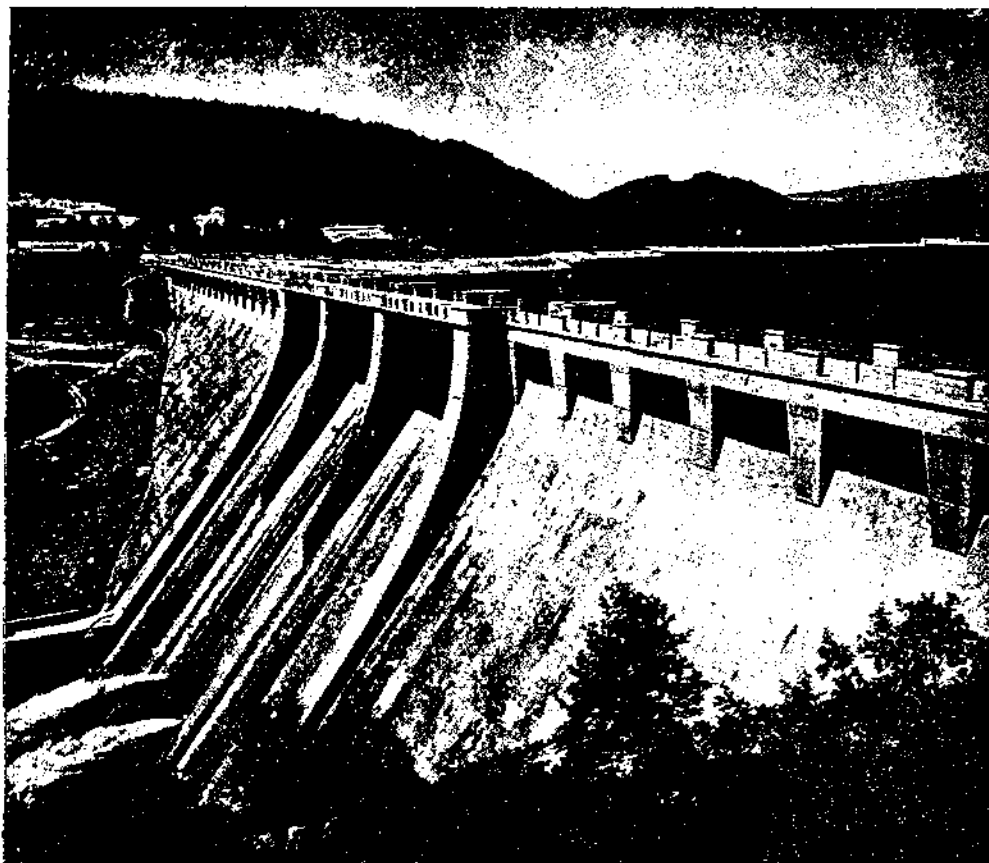
La Administración obsequia a los autores de trabajos originales con un lote de 100 «separatas».

Se edita, independientemente, un **BOLETIN INFORMATIVO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA**, en el que figura la crónica detallada de las actividades de la Corporación.

FORMULA:
Doxiciclina hiclato, 100 mg.
(de base) por cápsula.
Tubo de 8 (Ptas. 333'60)
Tubo de 16 (Ptas. 596'40)
Una cápsula diaria

retens

WASSERMANN (doxiciclina)



PODER TERAPEUTICO RETENIDO - ACCION RETARDADA - BAJA DOSIFICACION

INDICACIONES: Todas las infecciones al alcance de los tetraciclínicos, con la ventaja de actuar con dosis reducidas, con mayor tolerancia y eficacia.

CONTRAINDICACIONES: Idiosincresia hacia las tetraciclínicos. Embarazo

EFFECTOS SECUNDARIOS: Rarisimamente puede producir náuseas, vómitos, diarrea, que generalmente desaparecen al administrarlo durante la comida. Puede producir glositis, estomatitis, vaginitis, proctitis, que raramente precisan suspender su administración.

INCOMPATIBILIDADES: Con penicilinas, cefalosporinas, anticoagulantes orales, gangliopléjicos, curarizantes, metoxiflurano.



LABORATORIOS
LASA



**FLUIDIN
CODEINA**

FLUIDIN CODEINA



FLUIDIFICANTE ANTITUSIGENO

COMPOSICION

Cada 5 cc contienen

Codeína	5 mg
Eter glicerilguayacólico	50 mg
Benzoato sódico	50 mg
Acetato amónico	50 mg
Clorhidrato de efedrina	5 mg
Yoduro sódico	8'75 mg
1.3.7-Trimetilxantina	16'25 mg
Tinturas expectorantes	0'37 cc

INDICACIONES

Tos. Catarros en su fase inicial. Gripe. Neumonías y bronconeumonías. Asma bronquial. Bronquitis seca crónica. Bronquitis irritativa por tabaco o gases.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado. Hipertiroidismo.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En pacientes particularmente sensibles pueden presentarse reacciones moderadas de tipo alérgico a alguno de los componentes del preparado. FLUIDIN CODEINA, puede producir también una ligera constipación.

INCOMPATIBILIDADES

La administración de FLUIDIN CODEINA junto con fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos e inhibidores del enzima monoaminoxidasa (IMAO) puede originar depresión respiratoria.

DOSIFICACION

Niños mayores de 3 años: 5 cc de tres a seis veces al día. Adultos: 15 cc de tres a seis veces al día.

PRESENTACION

Frasco con 250 c.c. P.V.P. 144.—

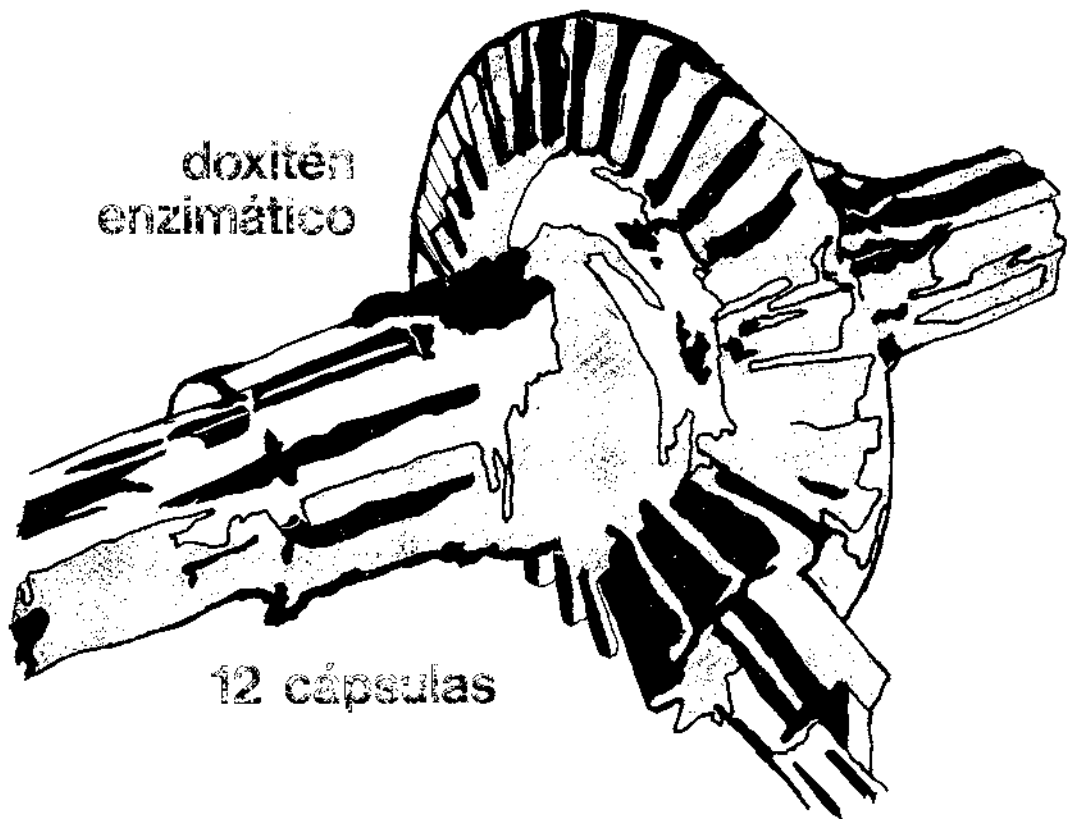
ANALES DE MEDICINA Y CIRUGIA

SUMARIO

NUMERO 248 - ABRIL - JUNIO

Aplicaciones de la Biocristalografía a las ciencias médica y farmacéutica. <i>Dr. Luis Miravittles Mille</i>	77
Memoria de Secretaría.— <i>Dr. B. Rodríguez Arias</i>	106
Marcapasos cardíacos. Resultados obtenidos con los métodos Endocárdico y Epicárdico.— <i>Dr. P. Ayesa Cano</i>	113
Situación de la Terapéutica Física entre las ciencias.— <i>Dr. Santiago Ripol Girona</i>	128
La capacidad de las bacterias para producir cristales, su posible repercusión en clínica.— <i>Prof. E. Boquet Jiménez</i>	145
Los bacteriófagos, su importancia en encuestas de infecciones intrahospitalarias.— <i>Prof. E. Boquet Jiménez</i>	151

doxitén enzimático



12 cápsulas

FORMULA

Cada cápsula contiene:

DOXICICLINA HYCLATO	100 mgrs.
QUIMOTRIPSINA (equiv. a 12.500 U.N.F.)	12,5 mgrs.
TRIPSINA (equiv. a 31.250 U.N.F.)	12,5 mgrs.

INDICACIONES

Infecciones estomatológicas: Flomones dentales e infecciones odontológicas en general.
Infecciones O.R.L.: Amigdalitis, faringitis, otitis media, sinusitis, laringitis, laringotraqueítis.
Infecciones respiratorias: Neumonía, bronconeumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones de la bronquitis crónica, bronquiectasia, absesos pulmonares.
Infecciones genito-uritarias: Agudas o crónicas, pielonefritis, cistitis, prostatitis, uretritis (incluyendo las de causa gonocócica).
Infecciones obstetra-ginecológicas: Infecciones puerperales, inflamaciones pélvicas.
Infecciones de la piel y tejidos blandos: Impétigo, forunculosis, abscesos, celulitis, heridas traumáticas y post-operatorias infectadas, acné vulgaris, quemaduras, eczemas y dermatosis infectadas. En la terapia de estas infecciones se asociará el tratamiento quirúrgico apropiado cuando proceda.
Otras Infecciones: Osteomielitis, tromboflebitis, linfogranuloma venéreo y en general, todas aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles.

POSOLOGIA

Se recomienda la administración de dos cápsulas de 100 mgrs. el primer día como dosis de ataque, siguiendo en los días sucesivos con la ingestión de una sola cápsula diaria. Esta posología diaria recomendada puede y debe ser incrementada según la etiología del proceso infeccioso y según criterio del facultativo.

CONTRAINDICACIONES

Alergias específicas a la Doxiciclina. En presencia de trastornos de la coagulación sanguínea. Debe usarse con precaución en los estados de gravidez.

EFFECTOS SECUNDARIOS

A las dosis usuales no se presentan.

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito.

PRESENTACION

Caja con 5 cápsulas - P.V.P. 257.- Ptas.

Caja con 12 cápsulas - P.V.P. 508,30 Ptas.

PIRELLA

Suiza, 11 - Barcelona (6) - ESPAÑA
Laboratorio Integralmente Nacional

APLICACIONES DE LA BIOCRISTALOGRAFIA A LAS CIENCIAS MEDICA Y FARMACEUTICA *

Dr. LUIS MIRAVITLLES MILLE

(Académico Numerario)

Excmo. Sr. Presidente,
Muy ilustres Académicos,
Señoras, Señores:

En el momento de empezar a redactar el trabajo de turno para la inauguración del curso 1977 de esta Real Academia, salta rápida y nítidamente a mi imaginación una fría tarde invernal, la del 11 de diciembre de 1955, en la que, cumpliendo los deberes de todo Académico Electo, leía mi discurso de recepción para ingresar en esta Corporación.

En el anfiteatro, en pie y ante la mesa de disección del Maestro Gimbernat, cubierta de laurel, pronuncié el panegírico de mi antecesor en el sillón vacante, D. Enrique Soler Batlle, con voz ronca, manos trémulas y ojos velados por la emoción, ante el recuerdo de la figura señera y venerable del que fue Rector de nuestra Universidad y Vicepresidente de esta egregia Corporación.

Como por arte de magia, desde este acto tan memorable para mí, han transcurrido más de 20 años, y los que entonces figurábamos en la retaguardia del Escalafón, hénos como de improviso en la vanguardia del mismo. La muerte ha arrebatado sin compasión a numerosos y queridísimos compañeros que nos precedían.

Formando parte de la Sección 1.^a denominada «Ciencias Fundamentales», hemos creído conveniente plantear un tema que quizás a muchos les parecerá que no pertenece a una ciencia fundamental de la medicina.

Hoy día, las ciencias médicas se valen y utilizan todos los medios teóricos y prácticos de la ciencia en general, porque ésta es una e indivisible. Así la Química y la Física son sus más eficaces colaboradoras en los capítulos de la Bioquímica y de la Biofísica. Es precisamente de esta última ciencia de la que hemos extraído las ideas para elaborar este trabajo.

* Sesión inaugural del Curso (30-I-77). Discurso de turno.

Tanto los principios inmediatos que forman los cuerpos orgánicos y organizados, objeto de la Fisiología animal, como los medicamentos objeto de la Farmacología y Farmacodinamia, se presentan generalmente cristalizados. Por esta razón todos ellos presentan un estado físico denominado estado cristalino, situado dentro del estado sólido.

Es por ello por lo que hemos desgajado de la Biofísica la Biocristalografía, de cuya aplicación a las ciencias médicas y farmacéuticas vamos a ocuparnos.

1. Difusión y osmosis: Coloides y Cristaloides

Thomas Graham, químico escocés (1805-1869), profesor de Química en el Instituto de Anderson y posteriormente en la Universidad de Londres, con sus clásicos estudios sobre la difusión de los líquidos, la diálisis de las sustancias en disolución, etc., fue uno de los fundadores de la Química coloidal.

Se llama difusión al acto en virtud del cual las sustancias se mezclan lenta y progresivamente sólo en virtud de sus fuerzas moleculares; este fenómeno se acelera con el aumento de la temperatura. Basta colocar en contacto directo dos líquidos susceptibles de mezclarse, superponiéndolos por orden de densidades, para ver que, a pesar de las diferencias de éstas, los líquidos se van mezclando a través de su superficie de separación hasta resultar un todo homogéneo. Es clásica la expe-

riencia de Graham con tintura de tornasol y ácido sulfúrico. Los casos mejor estudiados por el propio Graham fueron las disoluciones salinas.

Pero cuando la difusión de dos líquidos no se realiza directamente, sino a través de un tabique permeable, entonces el fenómeno se llama ósmosis, y fue descubierto por el Abate Juan Antonio Nollet en 1748. La presencia de dicho tabique modifica notablemente el fenómeno de difusión, de suerte que el líquido que sea más absorbido por el tabique poroso, lo atraviesa en mayor proporción que el otro durante un mismo tiempo. El descubrimiento lo realizó utilizando como líquidos el agua y alcohol, separados por una fina membrana permeable de caucho. La cantidad de alcohol que atravesando la membrana, se difunde en el agua, es mayor que la del agua que pasa a mezclarse con el alcohol. Lo contrario ocurre si se emplea el pergamino como tabique de separación entre los dos líquidos citados.

De lo anteriormente dicho se deduce, que los volúmenes líquidos a uno y otro lado del tabique, variarán en general, en virtud de la ósmosis; aumentando uno y disminuyendo el otro. Este fenómeno se estudia fácilmente con el osmómetro ideado por el médico francés René Dutrochet (1776-1847) que emplea como tabique una membrana de papel pergamino.

Si los líquidos empleados son agua y una disolución salina, es posible demostrar la existencia de la denominada presión osmótica que todos ellos presentan; para ello en el osmómetro se

sustituye la membrana permeable por una membrana hemipermeable o semipermeable, tabique poroso que permite el paso del disolvente y no el del cuerpo disuelto, resultando de este modo una pared en la que chocan las moléculas de éste en su movimiento de traslación.

A pesar de que las cubiertas de las células vegetales y animales son membranas semi-permeables, Pfeffer, médico y biólogo francés, para estudiar los fenómenos de presión osmótica y sus leyes, empleó una membrana artificial, construida precipitando ferrocianuro cúprico gelatinoso en los poros de un vaso poroso, resultado de la reacción de las soluciones de ferrocianuro potásico y sulfato cúprico.

Se llama diálisis la operación que tiene por objeto separar ciertos cuerpos que constituyen una mezcla, valiéndose de la diversa aptitud de aquéllos para atravesar las membranas permeables en los fenómenos de ósmosis. Graham divide los cuerpos en dos grandes grupos: cristaloides y coloides. Los primeros son todos los solubles y fácilmente cristalizables (ácidos base, sales, azúcares, etc.) que gozan de la propiedad de pasar fácilmente y con relativa rapidez a través del tabique del osmómetro. Los coloides, por el contrario, pasan muy difícilmente, y dejan de pasar del todo si se hallan mezclados con cristaloides. Son cuerpos coloides los que no cristalizando, forman con el agua disoluciones viscosas como la goma, dextrina, gelatina, cola, etc. Esta operación se realiza con los dializadores. En la

actualidad, continúa teniendo tanta importancia el fenómeno de la diálisis, que es el fundamento de nuevos métodos empleados en Nefrología. Asimismo la ósmosis inversa se utiliza para la desalinización de las aguas haciendo circular el agua salina por presión mecánica, superior a la presión osmótica, entre los compartimentos separados por una membrana, quedando agua depurada en uno de ellos y salina en el otro. El sistema resulta algo costoso por el deterioro progresivo de las membranas y el coste de la energía requerida, proporcional a la cantidad de sales eliminadas.

Los términos cristaloides y coloides los emplea Graham por la semejanza, el primero con los cristales de sal común y el segundo por la similitud de este grupo de sustancias con la gelatina o cola.

En la actualidad estas denominaciones no son válidas, pues los términos empleados son no cuerpos, sino estados cristalino y amorfo, constituidos por materia cristalina y materia amorfa respectivamente. Así, una sustancia química puede presentarse en las dos formas, como ocurre por ejemplo con el azufre, que se manifiesta en ocho estados alotrópicos diferentes, de los cuales existen dos amorfos y seis cristalinos; y también en el caso de los colágenos, engendrados de cola y gelatina, que presentan algunas propiedades físicas de las que gozan los cristales, lo que ha permitido discutir su estructura y las posibilidades de que sus moléculas sigan unas orientaciones preferentes en las gelatinas. Realmen-

te, lo importante no es solamente la composición química, sino también la distribución de los iones, átomos, moléculas o grupos moleculares.

Por todo ello podemos considerar definitivamente en la actualidad dos tipos de materia o dos estados diferentes de la misma; estos estados son amorfo y cristalino.

2. Estados amorfo y cristalino

El estado amorfo es aquel en que los elementos constitutivos de su materia se encuentran mayoritariamente desordenados; en cambio el estado cristalino es aquel cuya materia presenta sus elementos en un cierto orden, lo cual depende de las condiciones físicas y químicas a que ha sido sometida la sustancia.

La materia amorfa puede originarse de dos formas, por fusión y por desecación, que da lugar a su vez a dos tipos, la vítrea y el gel coloidal. En la naturaleza, como ejemplo de materia vítrea por fusión, podemos citar la obsidiana y los vidrios naturales, así como también los vidrios artificiales; todos ellos se producen por el rápido enfriamiento de la materia fundida, y pueden considerarse como el verdadero estado amorfo. Solamente se conocen dos hidrogeles, cuerpos naturales o minerales del segundo tipo, o sea geles coloidales producidos por desecación: el silicogel que constituye el ópalo, formado por una molécula de sílice y un número variable de moléculas de agua, y el alumogel, que forma parte de la bauxita, constituido por una molécula

de alúmina y varias de agua; como cuerpo orgánico puede citarse la gelatina en sus diversas formas de sol a gel.

El corto número de cuerpos amorfos existentes y su tendencia a pasar a cristalinos, demuestra una mayor estabilidad para este estado; así el vidrio espontáneamente, con el tiempo, puede adoptar estructura cristalina, fenómeno conocido con el nombre de desvitrificación.

Se llama materia cristalina a la materia de la cual están formados los cristales; unas veces, si la materia dispone de las necesarias condiciones de tiempo y espacio y reposo, adquiere la forma de un sólido geométrico de mayor o menor tamaño, limitado por caras más o menos planas, sólido que se denomina cristal; si es visible a simple vista se llama fanerocristal. Pero a veces, sin adoptar formas poliédricas externas, pueden también cristalizar los cuerpos, dando una masa denominada *masa cristalina*, constituida por un gran número de cristales tan pequeños, que el estudio de su cristalinidad sólo puede efectuarse con el microscopio polarizante; a esos cristales no visibles a simple vista, se les denomina criptocristales y al mineral microcristalino; ejemplo típico es el mármol de Carrara o mármol sacaroideo, llamado así por su semejanza con el azúcar ordinario, que también es una masa cristalina.

El estado más perfecto de los sólidos es el cristalino, y tanto los fanerocristales como los criptocristales son distintas expresiones del estado cristalino

con las propiedades comunes de la materia cristalina. Los primeros constituyen la forma más perfecta del estado cristalino.

Actualmente es importante el estudio del crecimiento de los cristales sintéticos, ya por agotarse los grandes ejemplares naturales, ya por presentar los cristales reales propios de la naturaleza ciertas deficiencias, tales como defectos puntuales, disoluciones, máculas, etc. que convierten a los cristales obtenidos artificialmente en cristales casi ideales y del tamaño deseado.

Así en joyería se sintetizan esmeraldas muy difíciles de distinguir de las naturales del Brasil. Se obtenían, asimismo, grandes cristales de sal de Scignette (tartrato sódico potásico) para sustituir piezas de cristal de roca de las que resultaban el piezocuarzo en la producción de los ultrasonidos, tan importantes hoy en día en Medicina y Farmacia; también resultan perfectos y adecuados algunos cristales de fluoruro de litio usados en las técnicas de los rayos laser.

La materia cristalina viene definida por las propiedades, homogeneidad, anisotropía y simetría cristalina; faltándole alguna de las tres, ya no es materia cristalina. Esto se traduce en una periodicidad especial de orientación de motivos, según la cual resultan los diversos grupos en los que se presenta esta materia.

Utilizando la propiedad física de la acción de los rayos X, sobre la materia, si ésta es cristalina, se producirá un espectro de difracción de puntos, rayas o bandas, que es lo que en resumen de-

fine esta materia, pues si es amorfa entonces presentará una banda continua de absorción.

3. Métodos de estudio de la materia cristalina

La acción de agentes físicos sobre la materia cristalina o la aparición de fenómenos físicos en ella, es la que se denomina Cristalofísica, y, según que el agente sea electricidad, magnetismo, calor, etc., se constituyen las ramas de Cristalolectricidad, Cristalomagnetismo, Cristalotermia, etc.

Así por ejemplo, el efecto mecánico de tracción o compresión sobre un cristal de cuarzo, en ciertas direcciones, produce un campo eléctrico, y a la inversa. La acción de un campo eléctrico sobre un cuarzo engendra su acortamiento o alargamiento en ciertas direcciones, con producción de ondas ultrasonoras. En el primer caso, el fenómeno se denomina piezoelectricidad, en el segundo, electrostricción, fundamento de los ultrasonidos.

Indicamos ya que la Biofísica estudia la acción de los agentes físicos sobre los seres vivos, tejidos, células, o sobre los principios inmediatos que son sus especies químicas naturales.

Con estos antecedentes, podemos definir la Biocristalografía como la aplicación a la materia viva de los conceptos que sobre la materia cristalina y la Cristalofísica hemos establecido.

De esta manera entra de lleno en Biocristalografía el estudio de los seres vivos, constituidos por virus, caso particular de macromoléculas químicas y

una serie de principios inmediatos, anabólicos y catabólicos que presentan los organismos, como colágenos, proteínas, antibióticos, vitaminas, hormonas, etc. y cuyo estudio biocristalográfico permite conocer su estructura.

Este concepto permite aplicar al conocimiento de la materia viva todos los métodos físicos que emplea la Biofísica para el estudio de la materia cristalina. Es lógico pensar que como en cualquier especie química, debe seguirse el estudio completo por las técnicas físico-químicas y químicas, tanto por medio de los análisis inmediato, elemental y funcional como por medios técnicos, de espectroscopía (infrarrojo o ultravioleta), espectrografía de masas, resonancia magnética nuclear, efecto Mossbauer, etc.

Pero las técnicas más comúnmente empleadas en el estudio de la materia cristalina para la determinación de su estructura, son la goniometría, microscopía con luz natural y polarizada, microscopía electrónica, difracción de rayos X, difracción de electrones y neutrones, etc.

La goniometría, fundada en el estudio de los elementos reales de los cristales, fue una técnica de gran difusión en la época de los grandes mineralogistas, que permitía diagnosticar una especie mineralógica con la medida de determinados ángulos diedros de un cristal; hoy en día también puede, en determinados casos, ayudar al estudio morfológico de cristales, estudio aunque no indispensable, todavía útil.

Continúa como instrumento indispensable el microscopio polarizante,

actuando con luz natural y luz polarizada, tanto como ortoscopio como conoscopio para el estudio de las propiedades ópticas de los cristales, tales que relieve, extinciones, ángulos de extinción, índices de refracción, defectos de cristalización, figuras de interferencia, signo óptico, etc.

Estos métodos ópticos permitieron describir la naturaleza cristalina no solamente de numerosas masas de naturaleza inorgánica, sino que se describieron ciertas propiedades anisótropas en tejidos orgánicos, presentándose por ejemplo figuras de interferencia cono-cópicas en las preparaciones de granos de almidón y en las secciones de tejidos óseos.

La microscopía electrónica sustituye a la microscopía óptica, en el caso de macromoléculas, virus, fibras, etc., permitiendo apreciar y estudiar la distribución, empaquetado e incluso el tamaño de las subunidades de este tipo de moléculas. También se utilizan para observar defectos en cristales no macromoleculares.

En la actualidad, el método más extendido y más útil para el estudio de la materia cristalina, es el de difracción de rayos X, cuyo conocimiento y aplicaciones estableceremos más adelante, estableciendo previamente unas nociones de difusión y difracción de electrones y neutrones.

4. Difracción de electrones y neutrones

En 1927, se confirma la predicción de Luis Víctor de Broglie, físico fran-

cés nacido en 1892, profesor de la Sorbona y Premio Nobel de Física en 1929. Según esta predicción, un haz de partículas en movimiento se comporta como un tren de ondas, en el cual la longitud de onda está ligada a la cantidad de movimiento. La experiencia fue realizada por Clinton Joseph Davison, físico norteamericano nacido en 1881, Premio Nobel en 1937, con G. P. Thompson por su descubrimiento de la difracción de electrones, logrando difractar un haz de electrones en el níquel.

El haz de electrones es muy sensible a las bruscas variaciones de potencial eléctrico, a las cuales está sometido al atravesar un medio material.

Este haz está sujeto, entre muchas otras interacciones, a una difusión coherente por parte del medio de difusión, que se transforma en difracción si el medio es periódico. El poder de difusión de los átomos es mucho más importante para los electrones que para los rayos X y los neutrones.

Una fracción condensable de la energía del haz incidente, se encuentra en las líneas difundidas o difractadas; es a consecuencia de ello que la detección de estos fenómenos en los electrones es más sensible que en los rayos X y neutrones, así por ejemplo, en la detección por película fotográfica, los tiempos de exposición son alrededor de mil veces más pequeños que los necesarios en rayos X.

En resumen, podemos decir que los electrones son fuertemente absorbidos por el material interaccionado y que lo

son mucho menos que los rayos X y que los neutrones, lo cual condiciona completamente las técnicas experimentales.

Por otro lado, entre la intensidad del haz difractado de electrones y el factor de estructura, existe una relación mucho más compleja que en la difracción de rayos X.

El que se obtenga una fuerte intensidad difractada, no permite la utilización de la «teoría cinética» para desarrollar los modelos matemáticos necesarios con el fin de establecer las relaciones e interpretación del fenómeno, sino que es necesario recurrir a la teoría dinámica.

A pesar de ser un método más moderno que el de difracción de rayos X, es un método utilizado únicamente en algunos casos, como en fibras naturales y artificiales, arcillas, gases, etc.

Si pasamos al caso de difracción de neutrones, es preciso disponer de una fuente de emisión, una pila nuclear, donde se produce un flujo de neutrones térmicos a partir de partículas de alta energía, que provienen de reacciones nucleares. Este flujo sale de la pila por un colimador destinado a aislar un haz paralelo. La sección del colimador ha de ser importante a fin de obtener un flujo de neutrones suficientemente intenso. Es preciso utilizar como en el caso de difracción de rayos X, un monocromador que generalmente es un cristal.

Es necesario trabajar con cristales de mayor tamaño que en el caso de difracción de rayos X, lo cual comporta generalmente ciertas desventajas, ya

que es difícil obtener macrocristales de una sustancia con los menores defectos posibles. Los dispositivos experimentales utilizados son, con las salvedades expuestas, semejantes a los empleados en la difracción de rayos X.

La utilización en la práctica de la difracción de neutrones queda limitada básicamente por la costosísima tecnología que comporta; existen dos o tres centros en América y otro par de ellos en Europa que se dedican a esta actividad científica, aplicable única y exclusivamente a casos que no pueden resolverse ni por difracción de electrones o de rayos X.

5. Difracción de rayos X

El estudio de los cristales fue desde un principio objeto puramente filosófico y naturalista, fruto de la observación directa, a la que se dedicaron con profusión los antiguos filósofos y naturalistas griegos, romanos, árabes, etc., como Dioscórides, Plinio, Gerber, hasta llegar a los mineralogistas franceses, ingleses y alemanes de los siglos XVIII y XIX.

Estos utilizaron el raciocinio y las leyes matemáticas, culminando con la ley fundamental, aunque empírica, de la racionalidad de los índices de las caras de los cristales, formulada por el Abate Renato Justo Haüy (1743-1822), profesor de Humanidades de la Sorbona y considerado como fundador de la Cristalografía científica. A éste le sigue una pléyade de otros tantos ilustres mineralogistas, como Miller, Levy, Des Clouceaux, Romé de l'Isle,

Delafosse, Senarmon, Weiss, etc., que relacionan íntimamente la Cristalografía con la Mineralología.

Al producirse, por Wilhem Conrad Roentgen (1845-1923), profesor de Física de Munich, el descubrimiento de los rayos X en 1895 (llamados así por no conocerse entonces su naturaleza y propiedades), al aplicar su acción tanto sobre los cuerpos químicos, naturales o minerales, como sobre los cuerpos químicos artificiales producidos por síntesis, se originó una profunda transformación en los métodos de estudio de las especies químicas, y cuyo desarrollo, en honor a su descubridor, podemos denominar Roentgen-Cristalografía.

Los rayos X se propagan en línea recta, con una velocidad igual a la de la luz, considerándose desde un punto de vista clásico, como radiaciones electromagnéticas de acuerdo con la teoría de Maxwell (1831-1879), escocés, profesor de Física del King's College. Su longitud de onda es del orden del Angström ($\lambda = 10^{-8}$ cm) y cubren la porción de espectro electromagnético comprendido entre el ultravioleta y los rayos gamma.

Modernamente, al igual que las demás radiaciones, pueden considerarse los rayos X, según la teoría cuántica de Planck, como cantidades discretas (no continuas) de energía, es decir como quantum de luz, constituyendo los fotones, que pueden definirse como la cantidad de energía necesaria para arrancar un electrón de un átomo.

Los rayos X se producen en tubos al vacío, donde un haz de electrones

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA

Frasco con tapón perforable conteniendo 500 mg de globulina gamma con poder histaminopéxico, en forma liofilizada. Adjunto ampolla con disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para un solo uso. P.V.P. 731,20 Pts.

Posología

Como norma, salvo mejor criterio médico, la dosificación será (siempre por rigurosa vía intramuscular profunda):

Niños: 500 mg (1 vial) cada 8-10 días. Adultos: 500 mg (1 vial) cada 4-6 días

Incompatibilidades

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con **GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTIALERGICA**.

Efectos secundarios

Puede dar lugar, en pacientes sensibles y en raras ocasiones, a un ligero dolor local que cede espontáneamente. También se han presentado, de forma esporádica, ligeras reacciones febriles de corta duración.

Contraindicaciones: No existen.

**Combate los fenómenos de hipersensibilidad
en todos los niveles orgánicos**

BIO-HUBBER

Comprimidos
(SIMPLE y FUERTE)

Jarabe

PRESENTACION Y FORMULA

BIO - HUBBER SIMPLE:

Tubo con 20 comprimidos, conteniendo cada comp.:

Clorhidrato de estreptomocina	25 mg
Ftalilsulfacetamida	100 mg
2 - sulfanilamidopirimidina	75 mg
Sulfamerazina	75 mg
Ftalilsulfatiazol	100 mg
Excipiente	c.s.

P.V.P.: 49,90 Ptas.

BIO - HUBBER FUERTE:

Tubo con 10 comprimidos, conteniendo cada comp.:

Neomicina base (sulfato)	25 mg
Estreptomocina base (sulfato)	50 mg
Bacitracina	1.000 U.I.
2 - sulfanilamidopirimidina	30 mg
Vitamina K hidrosoluble	20 mg
Pectina	50 mg
Niacinamida	20 mg
Excipiente	c.s.

P.V.P.: 61,40 Ptas.

BIO - HUBBER JARABE:

Frasco con 60 c.c. conteniendo:

Estreptomocina base (sulfato)	1,00 g
Neomicina base (sulfato)	0,30 g
2 - sulfanilamidopirimidina	0,30 g
Pectina	0,26 g
Vitamina K hidrosoluble	0,40 g
Niacinamida	0,40 g
Excipiente, c.s.h. 60 c.c.	0,40 g

P.V.P.: 61,— Ptas.

INDICACIONES

Colitis ulcerosa crónica. Enteritis regional. Disentería bacilar. Infecciones de la mucosa intestinal, superficiales y profundas. Diarreas infantiles. Trastornos nutritivos infecciosos de causa conocida o desconocida y, en general, todos los procesos infecciosos del tracto gastrointestinal y como tratamiento pre y post-operatorio en los gastrectomizados y cirugía del colon.

ESPECIFICACION

Bio - Hubber Simple: 1/2 comprimido cada 3 horas para los lactantes.

Bio - Hubber Fuerte: 1/2 a 1 comprimido cada 4-6 horas, según edad y criterio facultativo.

Bio - Hubber Jarabe: Lactantes, 1 cucharadita de las de café cada 6 horas.

Niños de 2 a 5 años: 1 cucharadita de las de café cada 4 horas.

Niños de 5 a 10 años: 1 cucharadita de las de café cada 3 horas.

CONTRAINDICACIONES: Alergia conocida a alguno de los componentes de su fórmula.

INCOMPATIBILIDADES: Con el ácido paraaminobenzoico y sus derivados y con acidificantes tales como el cloruro amónico.

EFFECTOS SECUNDARIOS: No se han descrito.



LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorios de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Teléf. *321 72 00 - BARCELONA-15 (España)

procedentes del cátodo (rayos catódicos) acelerados por una diferencia de potencial de algunas decenas de kilowatios, choca con una pieza de metal anticátodo situado en el ánodo, la cual emite rayos X bajo el efecto de este bombardeo electrónico. La diferencia de potencial se establece entre el filamento que emite los electrones y el anticátodo. La intensidad de la corriente es tal que la energía transportada por unidad de tiempo es del orden del kilowatio. Sólo una pequeña parte de energía electrónica se transforma en radiación X, el resto se disipa bajo la forma de calor en el ánodo. Es por consecuencia indispensable refrigerar enérgicamente el ánodo por una corriente de agua. El haz de rayos X sale lateralmente del tubo por una ventana lo más transparente posible, generalmente de mica o berilio.

Los espectros de rayos X, emitidos por el metal anódico, dependen de la naturaleza de este metal y lo constituyen la superposición de dos tipos de emisión, la radiación blanca o fondo blanco, que constituyen el espectro continuo y las radiaciones características que forman el espectro discontinuo. Los metales más corrientemente empleados como anticátodos son molibdeno, hierro y cobre.

El origen de la radiación blanca no es sencillo, pudiéndose pensar que al producirse el frenado de los electrones procedentes del cátodo, por la pared metálica del anticátodo, los rayos X emitidos son blancos en su mayor parte.

La emisión de *rayos característicos*, así denominados por ser característi-

cos de la naturaleza del metal, es un fenómeno cuyo fundamento físico es más sencillo.

Bajo el impacto de los electrones, los átomos del metal del anticátodo pierden un electrón de una capa electrónica interna, encontrándose así en un estado elevado de energía, produciéndose entonces, muy rápidamente, una restauración parcial del desgaste causado al átomo por el paso de un electrón de la capa superficial, hacia el hueco de la capa interna; la transición va acompañada de la emisión de un fotón.

Cuando un haz de rayos X atraviesa un medio material pueden producirse los siguientes efectos: refracción, reflexión y difusión.

Como ocurre en un haz luminoso, un haz de rayos X paralelos (onda plana) sufre refracción, es decir, cambia de dirección, al pasar de un medio a otro. Cada medio se caracteriza por su índice de refracción, que es función de la longitud de onda (dispersión).

Para los rayos X el índice es inferior a uno, por lo que puede considerarse un fenómeno de poca importancia en la práctica, por lo que se prescinde de él.

Los rayos X sufren también, una reflexión en forma de difusión, pues los núcleos de los electrones son puestos en vibración obligada bajo la acción del campo eléctrico de los rayos X. De hecho, emiten una radiación de la misma longitud de onda en el espacio que los rodea.

La diferencia de fase entre la radiación incidente y los rayos difusos es

generalmente constante, de aquí el nombre de difusión coherente, dado a este fenómeno (la denominada difusión de Lord Rayleigh), base de la difracción de los rayos X por los cristales.

A esta descripción clásica puede seguirle un razonamiento cuántico, según el cual un fotón X es absorbido y devuelto rápidamente por un átomo con la misma energía, después de una demora de $T/2$ (difusión elástica).

Contrariamente a la difusión coherente, existe la difusión incoherente producida por el efecto Compton, denominada también difusión Compton y que se realiza simultáneamente con la anterior. Esta difusión se produce con un cambio de longitud de onda, lo que impide las interferencias de las radiaciones difundidas con las radiaciones incidentes. El efecto Compton es relativamente débil, no actuando en los fenómenos de difracción. Contribuye simplemente a producir un espectro continuo.

También tiene lugar un efecto de fluorescencia produciendo igualmente una difusión incoherente, dando un espectro continuo perjudicial en la interpretación de las películas de difracción. Puede ocurrir también la absorción, término que expresa un conjunto complejo de fenómenos, que pueden transformar la energía de los fotones absorbidos en energía térmica o química, fenómeno que debe tenerse en cuenta por su cuantía.

Además de los fenómenos anteriores, debemos tener presente que las interferencias están siempre en la pro-

pagación de un haz de rayos X, produciendo aumento o anulación de su intensidad según sus diferencias de fase.

Para una sustancia determinada, el coeficiente de absorción disminuye regularmente con la longitud de onda; los fotones más energéticos presentan la tendencia a ser menos absorbidos. Los rayos X utilizados en radiología médica deben ser muy penetrantes para responder a su objetivo. Por tanto son principalmente rayos blancos del espectro continuo, obtenidos en los tubos de rayos X, trabajando a alta tensión. El hecho de ser fácilmente absorbidos por espesores mucho más finos, convierte a los rayos X de los tubos radiocristalográficos en más peligrosos, por lo que obliga al operador a tomar las precauciones necesarias para no exponerse a su acción.

Todas estas consideraciones sobre la naturaleza y propiedades de los rayos X, que hemos expuesto, habían sido ya demostradas prácticamente antes de 1912, excepto el fenómeno de su difracción, ya perfectamente conocido en el caso de las ondas luminosas y que faltaba demostrar experimentalmente para aclarar la misma naturaleza electromagnética de los rayos X.

La propagación de la luz obedece al principio general que rige todos los fenómenos físicos, de la mínima acción o del mínimo esfuerzo, según el cual la luz se propaga de un punto a otro por el camino más corto.

Pero la validez de este principio queda limitada, cuando se estudia el movimiento ondulatorio y se observa que no se propaga en línea recta, como

ocurre con el fenómeno de la difracción de la luz, según la cual, cuando los rayos luminosos pasan por una finísima rendija con orificios de muy pequeño diámetro, o pasan rasantes por los bien delineados bordes de una pantalla opaca, se comportan como manantiales luminosos, que envían luz en todas direcciones; o también la presencia de un pequeño obstáculo interpuesto hacen que las ondas bordean el obstáculo, dando la sensación de que el movimiento ondulatorio no se ha propagado en línea recta; la causa de todo ello son los fenómenos de interferencia que se originan.

La condición esencial para que se produzca este fenómeno es que la magnitud del obstáculo o rendija interpuesta y la de la longitud de onda del movimiento que lo atraviesa, sean del mismo orden. Por esta razón, la luz es detenida totalmente por obstáculos del tamaño de un milímetro, y sólo en el caso en que el obstáculo o rendija sea de orden de la milimicra, que corresponde al orden de magnitud de las longitudes de onda de los diversos colores, se podrá producir la difracción de la luz.

Para realizar experimentalmente la difracción de la luz se emplean las craticulas o redcillas de difracción, que son un conjunto alternado de pequeñas aperturas y pequeños intervalos opacos yuxtapuestos regularmente; puede haber craticulas de refracción, constituidas por una placa de vidrio plano, en una de cuyas caras se trazan, con un diamante, un número considerable

de líneas paralelas sumamente próximas y equidistantes unas de otras. Hay craticulas rectilíneas y circulares cuyo número varía de 200 a 4.000 por milímetro, y cuya magnitud constituye la constante de la red; son muy corrientes las craticulas de celuloide. También las hay que actúan por reflexión, constituidas por placas de metal bruñido convenientemente rayadas.

Se comprende, pues, que con estas redes así construidas fue imposible demostrar experimentalmente la difracción de los rayos X, por tener éstos sus longitudes de onda del orden del Angstrom, muy inferior a la constante de las craticulas o redes de que se disponía para realizar experiencias en los laboratorios.

En 1912 es cuando el nombre de dos científicos cristalógrafos aparece enlazado, a través del tiempo, en una fecunda idea, que dio el empuje que actualmente tiene la ciencia cristalográfica. Por una parte Bravais (1811-1863), profesor de Física de la escuela politécnica de París, había sugerido una teoría geométrica, la llamada Teoría Reticular de Bravais, sobre la distribución de la materia cristalina, en los vértices de las redes, por él deducidas geoméricamente, sin que esta teoría se hubiera confirmado experimentalmente hasta entonces.

Por otro lado, muchos años después, Max von Laue, físico alemán, conocedor de esta teoría de Bravais y de las dificultades que existían para demostrar experimentalmente los fenómenos de interferencia y de difracción de los

rayos X, mediante las cratículas o redecillas de refracción, hasta entonces conocidas, ideó su teoría denominada Teoría de Laue, según la cual, si las redes ideadas por Bravais eran ciertas y si la materia cristalina estaba distribuida periódicamente en los nudos de estas redes, los cristales deberían ser unas magníficas redes de difracción para los rayos X, pues las distancias interatómicas, eran del orden de magnitud de λ , como les ocurría exactamente a las longitudes de onda de los rayos X.

La parte experimental estuvo a cargo de los físicos alemanes Friedrich y Knipping que, haciendo incidir un haz de rayos X sobre cristales de blenda, lograron obtener un espectro de difracción cuya simetría estaba de acuerdo con la simetría de distribución de los átomos de zinc en la blenda. Esta teoría de Laue y estos hechos experimentales demostraron plenamente y a la vez, la exacta naturaleza de ondas electromagnéticas de los rayos X y la confirmación de la teoría reticular de Bravais.

Posteriormente Sir William Henry Bragg (1862-1942), profesor de Física de la Universidad de Londres, Premio Nobel en 1915, simplifica extraordinariamente las ecuaciones de Laue, haciéndolas más accesibles a una representación concreta, de forma que consideraba que las familias de planos reticulares de las redes de Bravais actuaban como espejos frente a los rayos X, reduciendo las tres ecuaciones de Laue a una sola, conocida como la ecuación de Bragg.

6. Determinación de estructuras cristalinas por difracción de rayos X

La difracción de rayos X en monocristales comporta dos elementos diferentes, la distribución geométrica de los máximos de difracción y las intensidades de dichos máximos. La distribución geométrica está condicionada por la ecuación de Bragg y permite deducir la simetría espacial de un monocristal, así como los parámetros de las celdas elementales y por lo tanto el sistema cristalino. Por otra parte, las intensidades de los máximos de difracción están relacionadas con el denominado «Factor de estructura» y con la «Densidad Electrónica».

Podemos considerar los átomos constituyentes del cristal como difusores esféricos, que dan lugar a una difusión de rayos X de una amplitud que depende de la naturaleza de dichos átomos; pero sabemos que, en verdad, lo que difunde los rayos X son los electrones, por lo que el átomo difunde los rayos X proporcionalmente al número de sus electrones. Aquí podemos ver la relación entre densidad electrónica e intensidad; cuando esta densidad electrónica se considera en un punto determinado, aparece el factor de estructura que es el número ficticio de electrones que le corresponden a este punto.

Estos conceptos, suficientemente desarrollados, dan lugar a que a partir de las intensidades difractadas se puedan determinar las densidades electrónicas en cualquier punto de la celda elemental, valores que nos permiten identifi-

car y conocer las coordenadas exactas de los átomos de una sustancia. Este conocimiento es el que normalmente se denomina «Determinación de una estructura».

Esta determinación estructural presenta tres problemas básicos:

1) Obtención de cristales únicos suficientemente perfectos y de tamaño adecuado para que permitan realizar la difracción de rayos X.

2) Medida exacta de las intensidades difractadas en cada punto del espectro de difracción.

3) Imposibilidad experimental de la determinación de las fases de los haces difractados que se denomina «Problema de las fases».

En relación con el primer apartado, el estudio teórico de los cristales, tanto geométrico como físico, nos conduce al «cristal ideal», que evidentemente no existe. En realidad, tanto a los cristales naturales como a los artificiales se les denomina «cristales reales».

Entre «cristal real» y «cristal ideal» existen una serie de diferencias que vienen determinadas por lo que llamamos «defectos o imperfecciones cristalinas» que pueden hacer aparecer un cierto número de propiedades características, como son propiedades mecánicas, eléctricas, ópticas, químicas, etc.

El estudio de estas propiedades y sus relaciones con las imperfecciones forman tradicionalmente parte de la Física del estado sólido. Los principales defectos podemos clasificarlos en cinco tipos:

A) Defectos en la posición de los átomos (defectos de Frenkel, de Schotky).

B) Cristales no estequiométricos.

C) Defectos de la naturaleza de los átomos.

D) Desorden, y

E) Dislocaciones.

Todos estos fenómenos deben tenerse en cuenta por su influencia en la difracción de rayos X.

En cuanto al segundo apartado, se puede indicar que se utilizan métodos y técnicas que permiten tener en cuenta los diferentes aspectos de la difracción que nos pueden interesar en cada caso.

Generalmente, para medir las intensidades se utilizan contadores muy precisos, así como radiación X, obtenida a través de un monocromador para precisar su exacta longitud de onda. El funcionamiento de estos complejos sistemas mecánicos generalmente se completa por medio de pequeños ordenadores «on-line».

El tercer punto es la clave de la resolución estructural, ya que existe una imposibilidad experimental en la determinación de las fases de las intensidades de los haces de rayos X difractados; sabemos que desarrollando la densidad electrónica de cada punto de la celda elemental $\rho(xyz)$ en series de Fourier, los coeficientes de dicha serie se pueden relacionar con la intensidad difractada en cada punto por la siguiente expresión:

$$I \sim F \cdot F' = |F| \exp i \varphi \cdot |F| \exp i \varphi$$

Por lo tanto, el conocimiento de la fase φ de cada intensidad difractada, es indispensable para desarrollar las series de Fourier, necesarias para calcular la densidad electrónica.

Por el contrario, si conocemos las coordenadas xyz , de un cierto número de átomos, conoceremos la densidad electrónica en cada punto, o sea la función $\rho(xyz)$, a partir de la cual y por medio de una síntesis de Fourier inversa podemos determinar directamente los factores de estructura.

Esta es la base de los métodos clásicos de determinación estructural denominados «Trial and error methods» en los cuales debe suponerse «a priori» una determinada estructura a partir de la cual se calculan sus factores de estructura, «cálculos» que deben coincidir con los obtenidos experimentalmente. Si no coincidieran y fueran relativamente próximos, aplicando procedimientos matemáticos de aproximaciones sucesivas, pueden llegar a hacerlos modificando ligeramente la estructura prevista inicialmente.

Este fue el método utilizado en la resolución de las primeras estructuras hasta 1935, en que A. L. Patterson estableció las bases de los denominados «métodos de Patterson», en los que por medio de razonamientos matemáticos se establecieron relaciones entre la densidad electrónica en el espacio directo y en el recíproco. Ello permite aplicar el concepto de convolución, así como el de transformada de Fourier, siendo en resumen simplemente la función Patterson la transformada de Fourier, de los cuadrados de los

módulos de los factores de estructura que son proporcionales a las intensidades observadas.

La aplicación de la función de Patterson permite obtener mapas de vectores que representan las distancias interatómicas cuya interpretación da lugar a la posibilidad de conocer la estructura.

Existen muchas modificaciones y formas de trabajar con la función de Patterson (secciones de Harker, métodos de superposición, funciones mínimas, etc.). Para la resolución de estructuras de sustancias que posean un átomo de densidad electrónica muy elevada se utiliza el método del «átomo pesado»; este método resuelve con mayor facilidad la función de Patterson y sobre todo da a conocer las coordenadas del átomo, o átomos pesados, permitiendo a partir de éstas determinar las coordenadas de los restantes átomos ligeros.

Otro método para resolver el problema de las fases es el método de las «sustituciones isomorfas», habitualmente utilizado para determinar las estructuras de las grandes moléculas.

Actualmente los métodos de resolución estructural más avanzados son los denominados «directos», que permiten deducir por medios matemáticos las fases de los haces difractados en contraposición a los métodos clásicos o indirectos que determinan la fase, una vez conocida una estructura aproximada.

El desarrollo de los métodos directos es relativamente reciente y arranca de las desigualdades de Harker y

Kasper (1948), de Hauptman y Karle (1950) y de la expresión de Sayre (1951).

La rápida evolución de la informática y de los poderosos métodos de que puede disponer el cálculo, han llegado que hoy en día se haya impuesto este tipo de métodos, permitiendo una casi total automatización de las resoluciones estructurales para compuestos cuyas moléculas sean de tamaño medio.

Además, al ser procedimientos predominantemente matemáticos, permiten que no haya que introducir demasiados elementos de juicio e interpretación, lo cual les hace idealmente programables en los ordenadores.

Hemos explicado ya que la fase y la amplitud de las ondas difractadas son independientes, por lo que es difícil relacionarlas y por lo tanto parece teóricamente imposible realizar un cálculo de este tipo; pero simplemente basándonos en tres consideraciones físicas expresadas matemáticamente y utilizándolas correctamente, es suficiente para resolver este problema. Las tres consideraciones son las siguientes:

- a) La densidad electrónica es siempre positiva.
- b) Los átomos son aproximadamente esféricos y están fijos.
- c) Existe igual probabilidad de que un átomo ocupe una posición u otra dentro de la celda elemental.

La utilización sistemática y práctica de los métodos directos no fue posible hasta la introducción del sistema deno-

minado «Adición simbólica» de Karle y Karle en 1966. Es a partir de aquí cuando comienzan a utilizarse sistemáticamente.

De todas formas no es hasta 1968, en que fue introducido el sistema de «multisolución» por Woolfson para estructuras centro-simétricas y posteriormente por Germain y Woolfson para estructuras no centradas, que se obtienen resultados espectaculares.

Es en este momento (1969-70) cuando se inicia de forma masiva la resolución de gran número de estructuras cristalinas, y se convierte en un elemento indispensable en toda investigación, química, biológica, etc.

7. Estructuras cristalinas de sustancias biológicas

Se comprende que, dado el infinito número de sustancias que intervienen en los mecanismos biológicos, no será posible hacer un estudio meticuloso y detallado del conjunto de las mismas. Sin embargo, se han seleccionado grupos significativos y orientados al desarrollo actual de esta parte de la Cristalografía Estructural, impulsora de la Biología.

Escogeremos aquellos cuerpos orgánicos cuyas estructuras, al ser resueltas, han permitido el estudio práctico de numerosos problemas fisiológicos y de síntesis.

En realidad, la determinación de la estructura de estos compuestos ha condicionado fundamentalmente el desarrollo de la Bioquímica, de la Fisiología, de la Farmacología, etc., de tal

forma que no es posible aclarar la mayoría de los procesos fisiológicos sin que la estructura de sus protagonistas haya sido determinada.

Sin el conocimiento a nivel molecular de la distribución geométrica de las sustancias que intervienen en dichos procesos, se comprende la imposibilidad de razonar la marcha interna de las reacciones bioquímicas que tienen efecto en los seres vivos.

Tanto es así que sin la ayuda del «Bisturi físico-químico», que ha permitido la «disección» de la íntima estructura de dichas sustancias, no hubiera sido posible conocer diferencias estructurales tales como distancias intramoleculares, distancias intermoleculares, ángulos de enlace, ángulos de torsión, tipos de enlace, etc., que condicionan totalmente el comportamiento reaccional en los procesos metabólicos.

Los mismos condicionantes pueden considerarse en la intervención de los medicamentos en los procesos vitales, por lo que en su síntesis y aplicaciones también dependen de su estructura. Todo ello en la práctica de obtención de nuevos medicamentos es muy importante, porque al plantear su síntesis de acuerdo con los principios fundamentales de la Farmacodinamia y de la Farmacología, puede suceder que el cuerpo resultante no responda a las predicciones deseadas debido a condicionantes estructurales.

Dada la complejidad de las determinaciones a efectuar, se comprende que la resolución de una estructura es fruto de un variado grupo de médicos, farmacéuticos, cristalógrafos, bio-

químicos, biofísicos, ingenieros, etc., lo cual explica que actualmente los premios Nobel de Medicina, Bioquímica, Biofísica, etc. se concedan a equipos multidisciplinarios en los que intervienen todo tipo de especialistas.

La resolución de estructuras macromoleculares no es fruto de un trabajo fácil y de corta duración, sino el resultado elaborado por equipos complejos a lo largo de muchos años de labor, y con planes de largo alcance. Así por ejemplo, para obtener la estructura de la «insulina» han sido precisos más de veinte años de experiencias por un equipo dirigido por Dorothy Crowfoot Hodgkin, trabajo por el cual le fue concedido el premio Nobel.

Aún hay más; así en el caso de la «Ribonucleasa», no es uno solo el que intenta obtener la estructura, sino que son varios los equipos que persiguen su determinación (Kantha, Carlisle, etcétera).

De lo dicho anteriormente se comprende que el desarrollo de este tipo de investigación no es rentable a corto plazo, y únicamente las sociedades o naciones de gran poder económico puedan lanzarse a programar una investigación de esta naturaleza, o bien las que por su gran tradición científica intentan seguir manteniéndola a pesar de sus graves dificultades económicas. En el primer caso podemos citar los Estados Unidos, Unión Soviética y Alemania, y en el segundo Gran Bretaña y los países europeos de gran índice científico.

Los compuestos orgánicos que nos interesa reseñar podemos agruparlos en

función de su peso molecular y tamaño, sin tener en cuenta ni su función química ni sus propiedades biológicas, formando así tres grupos de límites imprecisos tales que moléculas pequeñas, medianas y grandes o macromoléculas.

En el primer grupo de pequeñas moléculas de bajo peso molecular, la resolución de su estructura es básica en el desarrollo de la química teórica y en el estudio de los métodos que han permitido resolver las estructuras de los otros grupos; comprende principalmente los aminoácidos, que son los «ladrillos» del edificio molecular de las proteínas.

En el segundo grupo, de peso molecular intermedio, podemos situar algunas sustancias de gran interés, como pueden ser: antibióticos, alcaloides, etcétera.

En el tercer y último grupo, formado por las sustancias de elevado peso molecular o macromoléculas, podemos considerar las siguientes: proteínas globulares, virus, fibras, proteínas fibrosas, ácidos nucleicos y nucleoproteínas.

Vamos a estudiar a continuación los cuerpos orgánicos correspondientes al segundo grupo de peso molecular intermedio.

A) *Antibióticos*. Los primeros antibióticos caracterizados definitivamente desde el punto de vista cristalográfico, fueron el cloramfenicol (Chloromycetin) y el Bromanfenicol (Bromomycetin) que son isomorfos y cuyas estructuras fueron determinadas en 1952 por J. Dunitz. Este autor ha estu-

diado también la Aureomicina y la Terramicina; aunque parece que por sus grupos funcionales, deberían presentar notables diferencias, sin embargo, pertenecen al mismo grupo espacial, tienen la misma densidad y la misma celda elemental, e incluso parece razonable sospechar que poseen una estructura cristalina muy similar.

Ante la imposibilidad de discutir y comentar todos los estudios efectuados sobre los restantes antibióticos, tomaremos como ejemplo la Penicilina, cuyas diferentes sales fueron cristalizadas en 1943, concentrándose el estudio analítico en la Bencil-Penicilina sódica, potásica y rubídica.

Crowfoot D., Bunn C. W., etc., en 1949 determinaron por el método Patterson la estructura aproximada de dichas sales, viéndose que las de sodio, potasio y rubidio cristalizaban, la primera en el sistema monoclinico y las otras dos en el rómbico. Sus grupos espaciales son el P_2 y el $P_{2_1,2_1,2_1}$, para la potásica y rubídica, y mientras que la sódica tiene dos moléculas por celda elemental, las otras dos tienen cuatro moléculas por celda.

Los estudios químicos anteriores habían sugerido tres tipos de estructuras: a) tipo «oxazolona»; b) tipo «beta-lactámica», y c) tipo «tríciclica». En el trabajo de Crowfoot y otros en 1949, se confirma claramente que las tres penicilinas citadas presentan estructuras Beta-lactámicas.

La misma autora Dorothy Crowfoot Hodgkin en 1961 conjuntamente con A. Maslen publica la estructura

cristalográfica de la Cefalosporidina C, a la vez que la estructura aproximada obtenida por medios químicos. Debido a que tanto la Bencilpenicilina como la Cefalosporidina tienen estructura de tipo Beta-lactámico, pueden estudiarse conjuntamente.

La resolución de estructuras cristalinicas de antibióticos de tipo Beta-lactámico con un grado suficiente de precisión, ha permitido a R. W. Sweet realizar un completo estudio de las pequeñas diferencias estructurales que entre ellas existen, y relacionarlas con sus actividades biológicas específicas. Para conseguir tal fin, este autor se basa únicamente en aquellas determinaciones estructurales que le ofrecen las máximas garantías de precisión; podemos citar las más importantes:

- Penicilina (V), Abrahamsson 1963
- Ampicilina (trihidrato), James 1968
- Acido 6-Amino penicilínico (6Apa), Diamond 1963
- Penicilina (G), Crowfoot 1949, Pitt 1952, Vaciago 1960
- Fenoximetil-penicilina, Cooper 1969
- 6 (N-bencil Formanido penicilina), Hunt y Rogers 1964
- Hetaciclina, Hardcastle 1966
- Hidrocloridrato no hidratado de la Cefaloridina, Sweet y Dhal 1970
- Cefalosporidina, C. Sweet y Dhal 1970
- Cefaloglicina, C. Sweet y Dhal 1970
- Acido 7-bromo-acetamido-cefalospórínico (7 Br Ac-Aca), Gorgoutas 1976

Una parte muy importante del estudio de R. M. Sweet es la compara-

ción de las propiedades estructurales de estos antibióticos Beta-lactámicos con otras sustancias del mismo tipo, pero inactivas. Existen cuatro derivados Beta-lactámicos cuyas determinaciones estructurales ofrecen garantías y reúnen la condición de no ser biológicamente activos; éstos son:

- α -fenoxi-etil penicilina (an-pen), Simon y Dhal, 1970
- Fenoxi-metil Δ^2 acetoxil-cefalospórina (2-ceplan), Sweet y Dhal, 1970 (Syn-cepln), Kaljani y Hodgkin, 1970
- Compuesto sintético Beta-lactámico-tiazolidina (Syn-pen), Gorgoutas, 1970

Todas las comparaciones posibles entre las distintas configuraciones moleculares, distancias y ángulos de enlace, con las diferentes acciones y mecanismos bioquímicos que tienen lugar durante los procesos de acción de estos derivados Beta-lactámicos, permiten llegar a las conclusiones generales siguientes: que la enzima peptido-glicina transpeptidasa bacteriana es poco selectiva, en cuanto a los requerimientos necesarios para reconocer su substrato; que la penicilina y la cefalosporidina son estereoquímicamente semejantes, aunque no en sus conformaciones detalladas ni en sus dimensiones, pero que el enlace N-CO de su anillo Beta-lactámico tiene un carácter amido inferior que el anillo Beta-lactámico de las sustancias de este tipo, que no tienen acción biológica y que la capacidad de este tipo de compuestos para

interaccionar con las enzimas del proceso de la transpeptidación, que es la clave de su acción antibacteriana, viene condicionada también por esta capacidad de que rápidamente puedan romper el enlace N-CO de los anillos Beta-lactámicos activos.

También son básicas las consideraciones que permiten discutir la permeabilidad de este tipo de derivados para llegar a los lugares en donde se debe producir su actividad.

Cooper y colaboradores demostraron, en 1969, que la conformación molecular de los cristales de fenoxilpenicilina, establecida por difracción de rayos X, era similar a la conformación que presentaba una vez disuelta. Al ser esta sustancia parecida en configuración a la de las penicilinas y a la de los derivados de las cefalosporinas, podría indicarnos que también presenta en solución análoga configuración que en forma sólida cristalina. Podría todo ello explicarse suponiendo que el anillo betalactámico es lo suficientemente rígido como para conservar la misma conformación en estado sólido que en disolución.

Generalizando estos conceptos, una de las principales objeciones que puede hacerse a los intentos de relacionar la estructura cristalina con la actividad biológica, es la variación de la conformación de la sustancia activa en solución, en relación con la estructura cristalina obtenida en estado sólido; siendo éste uno de los aspectos más interesantes a tener en cuenta en todo intento de relación entre estructura cristalina y actividad biológica.

B) *Alcaloides*. Para la descripción de los principales alcaloides, cuya estructura cristalina ha sido estudiada, nos basaremos en la clasificación utilizada por A. L. Mathieson (1967) y que expondremos a continuación.

1) Alcaloides con anillo indol.

Los alcaloides que poseen en su constitución anillo indólico, forman uno de los grupos de productos naturales más estudiados por difracción de rayos X, presentando en su conjunto las estructuras más interesantes y variadas.

Podemos considerarlas agrupadas en tres subtipos:

- a) monoindólico,
- b) bi-indólico, y
- c) dímero.

1 a) Una de las primeras estructuras determinadas de este grupo fue la de la estricnina (1951) en la cual se confirma la configuración en forma de «doble bote» para dos de sus anillos, así como ligeras deformaciones en los restantes anillos. Dentro de este grupo es interesante citar: Clevamina, Ibogaína, Aspidospermina, Ekitamina, Vobasina, etc.

Como resultado interesante de estos estudios, podemos citar los obtenidos por Camerman y Trotter en 1965, que establecen la relación estereoquímica entre la Aspidospermina, la Iboga y los alcaloides de la Vinca, en los cuales se ha reconocido como último producto de degradación la Catarantina.

1 b) En este grupo, una de las estructuras estudiadas y de conformación

compleja es la Vincristina, aislada de la Vinca Rosea, y determinada su estructura por Lipscomb en 1966. La Vincristina está formada por una molécula de Cleavamina y una unidad de Aspidospermina.

1 c) La primera estructura en este grupo fue determinada por T. A. Hamor en 1962, del alcaloide Calicantina, en cuya forma espacial demuestra su acentuada naturaleza dimérica.

2) Alcaloides diterpénicos.

Sólo ha sido determinada la estructura de un pequeño grupo de estos alcaloides, siendo el más importante la Lycocotomina, al cual pertenecen los alcaloides de los géneros Aconitum y Delphinium. Ha sido estudiada también la estructura de la D (hidroximetil) Aconinona, que presenta una configuración prácticamente idéntica a la Lycocotonina. La Heteratisina presenta un anillo central de siete elementos mientras que, con las pequeñas variaciones los restantes grupos de las moléculas son similares a los alcaloides anteriores.

3) Alcaloides de la Eritrina.

Han sido estudiados varios alcaloides de este grupo del Curare: la Eritralina en forma de bromhidrato, la Dihidro beta-eritroidina y la ochotensina, que es un alcaloide de la Coridalis ochotensis. La relación entre las dos primeras es evidente, su conformación molecular era discutida y hasta la determinación de la estructura no fue conocida con exactitud. La conformación esquemática de ambas moléculas es semejante, pero tiene un doble enlace diferentemente situado.

Precisamente las controversias surgidas tienen como origen la interpretación de los estudios llevados a cabo mediante dispersión rotatoria, de forma que los resultados obtenidos por difracción hacen que pueda ponerse en duda la aplicabilidad de tal método en moléculas de este tipo.

4) Alcaloides de la Ormosia Panamensis.

Aunque de este grupo solamente han sido determinadas dos estructuras, presentan considerable interés, ya que los estudios por difracción de rayos X y por métodos químicos, han permitido conocer, por extrapolación estructural, las bases de otras estructuras de alcaloides de este grupo.

Estas dos estructuras, además, representan a todas aquellas que tienen dificultades en la investigación química cuando el esquema molecular es saturado, y presentan muchos centros de asimetría, que son subsidiarios de los grupos químicos.

Estos dos alcaloides son la Jamina y la Panamina, cuyas estructuras han sido propuestas y resueltas por Karle y Karle en 1964 y 1969, utilizando parcialmente métodos directos.

5) Alcaloides de las Himantandraceas.

De la especie de la Calbulimina se han aislado bastantes alcaloides; de ellos han sido estudiados la Himbacina por medios químicos, siendo estos estudios la llave de los restantes derivados.

6) Alcaloides Quinozilidínicos.

El primer alcaloide determinado de esta constitución fue la Annotinina en

forma de bromhidrato. Recientemente se ha descubierto y estudiado un grupo de alcaloides que proceden de las Litraceas. El más interesante es la Lythrina, habiéndose determinado la estructura de su éter metílico, en el cual el sistema quinolizidina está claramente enlazado a un sistema bifenilo. El estudio del difracción en la región de los 250 m μ ha permitido definir la Lytenina tomando como referencia el sentido de giro del grupo bifenilo.

7) Alcaloides de Senecio.

Estos alcaloides poseen en general la propiedad de atacar al hígado y son combinaciones de ésteres de la Pirrolizidina con diácidos o con uno o dos monoácidos. El miembro más importante del grupo es la Jacobina; también se ha estudiado la Retusamina, que es un constituyente de la Crotalaria retusa, y se ha determinado asimismo la estructura de la Senkirkina, alcaloide de la Senecio Kirkii.

8) Morfina y Codeína.

La estructura de la Morfina fue determinada en forma de hidrato por Mackay y D. C. Hodgkin en 1955, y la Codeína lo fue en forma de bromhidrato por Lindsey y Barnes, también en 1955. Ambas estructuras han sido revisadas y afinadas posteriormente por Kartha, Ahmed y Barnes (1962). Los resultados de estas determinaciones han sido ampliamente discutidos y difundidos en todos sus aspectos y, principalmente, desde el punto de vista de su conformación por J. Donahue y Sharma en 1964.

9) Entre otros alcaloides interesantes podemos citar la Quinina, cuya es-

tructura ha sido estudiada en forma de los isomorfos, sulfato y seleniato en 1955, utilizando una proyección bidimensional de Patterson.

A pesar de que solamente hemos citado un reducido número de antibióticos y alcaloides, cuyas estructuras cristalinas han podido ser determinadas, la cantidad de especies químicas naturales es tan asombrosamente elevada y de composición química tan compleja, que todavía queda un enorme e interesante campo de trabajo para su investigación estructural.

C) Sustancias cristalinas macromoleculares.

Con este grupo de macromoléculas, podemos constituir varios subgrupos que iremos exponiendo a continuación.

a) Proteínas Globulares.

Las proteínas globulares dan lugar, en general, a buenos diagramas de difracción de rayos X, comparables a los de sustancias de mucho menor peso molecular; de todas formas, para obtener los diagramas de estas proteínas con intensidades de difracción apreciables, el tiempo de exposición debe ser evidentemente mucho más elevado que en las sustancias de menor peso molecular. Ello es debido a que los cristales proteínicos están formados por un ordenamiento atómico compacto y tridimensional.

Estas proteínas globulares contienen siempre diferentes cantidades de solvente, que pueden variar desde agua a diferentes mezclas hidroalcohólicas; tanto los diferentes elementos como su cantidad afectan de forma directa al tamaño de la celda elemental, y también al valor de las intensidades difractadas.

Estas intensidades pueden medirse en aire seco y en contacto con sus líquidos madres; la idea original de Bernal estriba en especificar la humedad en cada medida, variándola.

Los tamaños de las celdas unidad, tienden a decrecer alrededor de un 10% al pasar de la forma húmeda a la seca; en general, la calidad de los máximos de difracción en forma seca es muy inferior a la obtenida en forma más o menos hidratada, debido a que se produce un colapso parcial del perfecto empaquetamiento de la macromolécula. Es de gran utilidad comparar los datos de las celdas elementales obtenidas en macromoléculas, ya por medio de microfotografías, procedentes del microscopio electrónico, ya por difracción de rayos X.

Podemos considerar como términos extremos de la escala de tamaños de la celda elemental, desde la correspondiente a la Ribonucleasa, hasta la del virus del mosaico del nabo, y entre las cuales se mueven los tamaños de las demás. Así la celda elemental de la Ribonucleasa presenta asimismo los valores a 30, 9 Å, b = 30, 8 Å, c = 54, 1 Å de grupo espacial P_{21} determinada en

atmósfera seca. La celda elemental del virus del mosaico del nabo que pertenece al sistema cúbico, presenta para cada una de sus constantes, el valor 728 Å.

El número de reflexiones obtenidas por difracción de rayos X es función del volumen de la celda elemental y comporta que en las macromoléculas haya que medir y tratar un enorme número de reflexiones.

El peso molecular de las moléculas proteínicas en el cristal únicamente puede fijarse si se conoce el número de moléculas asociadas a cada celda elemental. El número de unidades asimétricas por celda elemental se obtiene directamente del grupo espacial, y los pesos moleculares calculados deben ser submúltiplos de los pesos moleculares calculados en solución.

La Hemoglobina, por ejemplo, cristaliza en el grupo espacial $C2$, el cual requiere cuatro unidades asimétricas por celda en posición general, pero el peso molecular determinado por presión osmótica es de 68.000; y se aproxima al calculado por difracción si consideramos únicamente dos moléculas por celda unidad. Ello nos indica que la molécula de Hemoglobina está constituida por dos unidades asimétricas idénticas entre sí, de peso molecular 34.000.

Algo similar ocurre en la insulina-zinc romboédrica; su peso molecular calculado requiere considerar tres unidades asimétricas por celda

elemental (12.000) y el peso molecular en solución neutra es de 48.000. Este valor se ha comprobado al disolver la insulina en solución de pH bajo, siendo entonces su peso molecular del orden de 12.000 por unidad asimétrica, incluyendo la célula elemental cuatro unidades asimétricas, ya que esta insulina es rómbica.

El principal inconveniente en la determinación estructural de proteínas globulares es la ausencia de átomos pesados necesarios para utilizar el «método del átomo pesado» o el «método de las sustituciones isomorfas».

La hemoglobina por ejemplo, contiene un átomo pesado, el hierro, pero su fórmula empírica es $C_{738}H_{1166}O_{208}N_{208}S_2Fe$, y por lo tanto en su función Patterson no pueden encontrarse los vectores Fe-Fe necesarios para la interpretación en los mapas de densidad Patterson.

Evidentemente, esto implica el que sea necesario utilizar otros derivados con átomos pesados, para llevar a cabo una síntesis diferencial de Patterson. Todo ello hizo que Kendrew y colaboradores en 1958 encaminaran todos sus esfuerzos a obtener derivados con átomos pesados; para ello prepararon una serie de reactivos capaces de introducir átomos pesados, como mercurio, plata, oro, yodo, etc.

El mercurio, por medio del P-Cloro benzoato de mercurio, fue introducido en la hemoglobina de caballo; el yodo en forma de yodofenol y el

uranio en forma de complejo de la Ribonucleasa, etc.

En muchas proteínas globulares los máximos de difracción se concentran en el centro del diagrama, debido al rápido incremento del ángulo de Bragg; es este especialmente el caso de los cristales húmedos.

Ello hace que el número de reflexiones que pueden medirse sea pequeño y que además los límites de cada reflexión sean poco precisos, lo que comporta una gran imprecisión en los mapas de densidad electrónica.

Para la mayoría de proteínas estudiadas y debido a todas las dificultades explicadas, no ha sido posible llegar a identificar las coordenadas de los átomos en sus mapas de densidad electrónica.

Podemos enumerar varios problemas que aumentan, si cabe, las dificultades que se hallan para la determinación estructural de este tipo de proteínas, como son el desorden, y su sensibilidad a la temperatura y a las propias radiaciones X.

a) La ribonucleasa, enzima purificada del páncreas, cristaliza en diversas formas, tal como demostró D. Harker en 1956; la forma estudiada por Carlisle también en 1956, pertenece al grupo espacial P_{21} y por lo tanto es monoclinica, el valor de Z es igual a dos, y sus dimensiones varían con la humedad; en forma seca $a = 30,90 \text{ \AA}$, $b = 30,90 \text{ \AA}$, $c = 54 \text{ \AA}$ siendo $\beta = 106^\circ$, mien-

tras que en forma húmeda $a = 29, 1 \text{ \AA}$, $b = 30, 08 \text{ \AA}$, $c = 51, 03 \text{ \AA}$ y $\beta = 114^\circ$ por ser sus pesos moleculares 15.000 y 13.400 respectivamente.

Sus diagramas de rayos X presentan grandes diferencias en función de los tiempos de exposición. Otra característica de estos diagramas es la intensidad de las reflexiones, siguiendo una serie de anillos alrededor de su centro; estas fluctuaciones son alternativas en cuanto a intensidad y aparecen a 5, 10, 15 \AA , etc., indicándonos que los átomos se sitúan a ciertas distancias preferentes, aunque sin embargo no nos indican direcciones preferenciales.

La interpretación de los máximos de densidad electrónica ha dado lugar a diferentes modelos estructurales (Magdorff, Crick y Luzzati, Carlisle y Kartha).

b) La Insulina también cristaliza en varias formas; su solución ácida es rómbica, de grupo espacial $P2_12_12_1$, y el tamaño de celda es de $44 \times 51 \times 30 \text{ \AA}$, dando diagramas de rayos X relativamente buenos.

La primera síntesis tridimensional de Patterson fue realizada por Low, utilizando el sistema electromecánico (X-RAC), obteniéndose en su proyección una red realmente ordenada y la sección de $Z = 1/2$ mostrando una fuerte distribución en cadenas moleculares y paralelas.

Saenger, en 1953, completa estos estudios demostrando que la estructura de la Insulina está formada por dos cadenas polipeptídicas, quedando una cantidad de máximos residuales en el diagrama, que hacían dudar de su interpretación. Lindley y Rollet en 1955 y de nuevo Saenger en 1956 encuentran que de tres enlaces S-S, dos están situados entre las cadenas denominadas A y B, y el tercer enlace está situado en la cadena A.

Finalmente es D. Hocgkin con su equipo quien resuelve definitivamente la estructura, lo que le valió recientemente la concesión del premio Nobel.

c) La Mioglobina es también una proteína de peso molecular relativamente bajo después de purificada. cristaliza muy bien, y sus derivados con átomos pesados han sido estudiados por Kendrew y colaboradores en 1958; la preparación de los primeros derivados con átomos pesados fue de Perutz, que ha sido uno de los pioneros en el estudio de todas las Hemoglobinas.

La forma más conocida ha sido la monoclinica de grupo espacial $P2_1$ y de parámetros $64 \times 32 \times 34 \text{ \AA}$ y $\beta = 105^\circ$; la posición de los átomos pesados fue determinada por el Método de Patterson, logrando asignar las fases de 400 reflexiones. Kendrew, en 1959, con estos datos, obtuvo unos mapas de densidad electrónica que permitieron «a grosso modo» suponer el esquema de la

estructura de las cadenas proteínicas.

d) Desde el punto de vista cristalográfico las proteínas más estudiadas han sido evidentemente las proteínas del grupo de la Hemoglobina. Perutz y colaboradores han trabajado largo tiempo para lograr establecer unos modelos que aunque imprecisos, fueran aceptables.

Las hemoglobinas más estudiadas proceden de las glándulas de mamíferos: caballo, carnero, hamster y hombre, y siendo todas ellas similares en cuanto a peso molecular, volumen de la celda elemental, etc. El valor de los parámetros de la celda elemental es función directa de la tensión de vapor a que puede encontrarse sometida la proteína. Esta propiedad ha permitido obtener diagramas de difracción de rayos X a diferentes tensiones de vapor y, por medio de un ingenioso mecanismo, asignar fases a las reflexiones obtenidas, permitiendo de esta forma conseguir mapas de densidad electrónica, pero cuya interpretación es muy difícil debido al grosor de estas proteínas.

e) Otras proteínas globulares han sido estudiadas desde el punto de vista cristalográfico, entre ellas la Lisozima, el polipéptido Gramicidina-S (Soviet Gramicidin, preparado del *Bacillus brevis*) y Mioglobinas, Quimotripsina, Pepsinas, etc.

f) Han sido igualmente estudia-

dos en estos últimos veinte años, numerosos virus, utilizando las técnicas cristalográficas de difracción de rayos X. Estos estudios han estado condicionados preferentemente por las técnicas de separación, aislamiento, crecimiento, y demás técnicas biológicas que permiten obtener cristales de virus.

Las partículas víricas pueden presentarse en formas poliédricas casi esféricas o en forma alargada; los virus de forma alargada no son verdaderos cristales y es muy lógico clasificarlas dentro del grupo de macromoléculas fibrosas.

Los virus están formados por proteínas y ácido nucleico; sorprendentemente, el peso absoluto del ácido nucleico que contienen las partículas víricas es muy parecido ($3,10^{-15}$ gramos), en todas las diferentes especies, razas y cepas, mientras que el peso total de la partícula vírica puede llegar a ser 100 veces superior de una especie respecto a otra. Esto demuestra que la variación básica entre las diferentes especies se encuentra en la proteína, mientras que el ácido nucleico es muy parecido y sólo esencial para la multiplicación del virus.

Los virus en los cuales ha sido posible el estudio cristalográfico proceden en su mayoría de especies vegetales, debido a que las técnicas biológicas han permitido manejarlos con más facilidad que los virus originados en especies animales.

El virus de la necrosis del tabaco, que fue estudiado por difracción de

rayos X, en primer lugar D. Crawford Hodgkin en 1951, pertenece al sistema triclinico con una celda elemental de $179 \times 219 \times 143 \text{ \AA}$ y de ángulos próximos a 90° ; el tamaño medido por microscopía electrónica es muy parecido al determinado por difracción de rayos X (alrededor de 240 \AA de diámetro).

El virus del tomate fue examinado por primera vez por Bernal, Frankuchen y Riley, demostrando a los rayos X su perfecta cristalización, en forma de cubo y dodecaedro pentagonal; los primeros estudios indican que pertenece a una red cúbica centrada en el interior de lado igual a 394 \AA . Posteriormente Carlisle estudió también grandes cristales del mismo virus, de aproximadamente $0,5 \text{ mm}$ de lado, en forma dodecaédrica; los parámetros determinados fueron de 386 \AA en forma húmeda y de 314 \AA en forma seca. Estos resultados confirmaron los obtenidos por microscopía electrónica. Kasper, en 1956, determinó el grupo espacial, que es el I 23 (número 197 en las tablas internacionales); en este grupo espacial, las «moléculas» en la celda unidad están relacionadas por ejes binarios y ternarios.

Los últimos estudios de este virus sugieren una disposición semejante a la de los virus de la necrosis del tabaco.

Es de gran interés el virus de la Poliomiélitis, que ha sido estudiado por difracción de rayos X. Cristaliza en el sistema rómbico y sus pa-

rámetros son $a = 353 \text{ \AA}$, $b = 378 \text{ \AA}$, $c = 320 \text{ \AA}$ presentando una celda pseudocúbica. Las reflexiones medidas y sus extinciones hacen suponer que poseen una red centrada en el interior; estos estudios fueron iniciados por Klug en 1959.

b) *Sustancias macromoleculares fibrosas*

Los polímeros fibrosos presentan problemas de diferente tipo a los que presentaban las sustancias cuyos cristales podían considerarse como monocristalinos. De todas formas, la información que se obtiene por difracción de rayos X varía según el tipo de fibra y puede ir desde unos simples polímeros lineales, hasta los ácidos nucleicos.

Los polímeros lineales pueden proceder de procesos de síntesis y por lo tanto de composición química determinada, o bien pueden originarse en el campo biológico. En el primer caso, son generalmente isótropos cuando se examinan con luz polarizada. Para algunas propiedades mecánicas presentan anisotropía. En el segundo caso pueden ser isótropos como el caucho, o anisótropos como los pelos, plumas, cutículas, etc.

En los diagramas de difracción de rayos X en cristales orgánicos o inorgánicos, con unidades monométricas definidas, se requiere que el cristal gire u oscile para poder calcular la red cristalina; la difracción en los polímeros lineales produce

efectos diferentes y no es necesaria la rotación u oscilación frente a los rayos X.

Las fibras naturales pueden tener diferente comportamiento frente a los rayos X, dependiendo de su tratamiento y propiedades mecánicas, térmicas, etc. Estos defectos podríamos resumirlos de la siguiente forma:

1. Cuando el material es isótropo, pueden observarse dos efectos: el primero es la presencia de ligeros halos difusos concéntricos, con el haz directo y que son muy similares a los que presentan los «cristales líquidos», y el segundo, estos mismos halos difusos, rodeando a finos anillos de difracción similares a los que se producen en los diagramas de polvo cristalino.

2. Cuando el material fibroso es anisótropo, los diagramas de rayos X presentan ya máximos de difracción más o menos limitados y definidos, aunque evidentemente con gran cantidad de radiación difusa y presentando según su grado de perfección igualmente anillos de difracción, e incluso algunas veces halos difusos.

La interpretación de estos efectos de forma simple es sencilla, pero si queremos medir las intensidades difractadas y obtener conclusiones estructurales comparables a las que se obtienen en monocristales, el problema se torna de difícil solución, y

de un poder de resolución muy inferior al que se consigue en dichos cristales.

Además, en los casos más favorables, la mayoría de las reflexiones medidas se encuentran situadas en la región central del diagrama, o sea a bajos ángulos de Bragg, y en consecuencia son siempre muy pocas las reflexiones que finalmente pueden medirse con cierta precisión.

Existe evidentemente el mismo problema para establecer la celda elemental y asignar índices a las reflexiones; y debido a que éstas, en general, son muy escasas, nunca tendremos la absoluta seguridad sobre la validez de los valores obtenidos para dicha celda elemental.

Como ya hemos expuesto, el método de Patterson permite calcular las fases de los haces difractados; en este caso, si las fibras contienen un pequeño número de átomos pesados, el método puede ser considerado como válido para estudiar las características de los vectores interatómicos y establecer un modelo estructural.

a) *Proteínas fibrosas*

La materia constituyente de las plantas está formada, básicamente por un conjunto de polisacáridos, mientras que en los animales, los constituyentes básicos son las proteínas fibrosas.

Podemos considerar en este apartado algunos materiales de este tipo

que pueden considerarse interesantes, como por ejemplo, tendones, uñas, lana, pezuña, cuernos, etc. La actividad química y la insolubilidad de estos materiales han sido estudiados a fondo, tanto por métodos químicos como físicos y en particular utilizando la difracción de rayos X. No está realmente clara, en estas proteínas fibrosas, su composición, y ni tan siquiera la distribución de sus aminoácidos. Por ejemplo, el colágeno está formado aproximadamente por un 23 % de cistina y cisteína, un 29,1 % de prolina e hidroxiprolina, 27,1 % de glicina, un 9,5 % de alanina, y un 3,4 % de serina, mientras que otras proteínas fibrosas contienen un porcentaje totalmente diferente de estos aminoácidos.

El profesor W. T. Atsbury, director del Departamento de Estructuras Biomoleculares de la Universidad de Leeds, en Inglaterra, puede considerarse como el iniciador de los estudios por difracción de rayos X en las proteínas fibrosas; sus primeros trabajos de importancia en este campo se remontan al 1940, en los que intenta clasificar estas proteínas.

Se aplica la denominación de Queratina a todas aquellas proteínas fibrosas cuyos diagramas de rayos X son semejantes al de la Queratina de la lana, a pesar de que su composición química sea muy diferente. Por estas razones Atsbury, en 1947, clasificó estas fibras en dos tipos: α -Queratina y β -Queratina, según

sus característicos diagramas de rayos X. Para ello se basa en las reflexiones fuertes, obtenidas por difracción de rayos X en sus respectivos espaciados reticulares. Así la γ -Queratina presenta sus reflexiones más fuertes a 9,8 Å y 0,1 Å, mientras que la β -Queratina lo hace a 9,7 Å a 4,66 Å, y a 3,33 Å. Por ejemplo, la Miosina en solución pertenece al grupo de las α -Queratina; cambiando las condiciones físico-químicas pueden llegar a obtenerse diagramas típicos de la β -Queratina. La Epidermina normalmente da lugar a un diagrama tipo γ , pero en etanol se obtiene el de tipo β . El fibrinógeno, cuando precipita y se orienta, da lugar a diagramas de tipo β , así como la Flagella vulgaris.

Un modelo estructural para la β -Queratina ha sido posteriormente modificado por Meyer y Mark, Pauling y Corey, etc.

De la misma forma Atsbury propuso el modelo de la α -Queratina, que fue ampliamente discutido alrededor de los años 50 y 60; trabajaron sobre ello Huggins, Taylor, Zattu y Mizushima, pero fueron de nuevo Pauling y Corey quienes propusieron el modelo de la α -Queratina; a este modelo se le denominó α -Helix, en el cual los aminoácidos componentes se distribuyen más o menos simétricamente a lo largo de un eje helicoidal. De la misma forma estos autores propusieron el modelo α -Helix, del cual no existen pruebas demasiado convincentes por difracción de rayos X.

b) *Ácidos nucleicos
y nucleoproteínas*

Los ácidos nucleicos constituyen la mayor parte de los núcleos de las células de los animales y de las plantas, y también están presentes en el citoplasma de algunas células, particularmente en las hepáticas. Su peso molecular llega a ser del orden de 10^5 a 10^7 ; su hidrólisis da lugar a bases derivadas de la purina y de la pirimidona, azúcares y ácido fosfórico. Los azúcares componentes pueden ser la Ribosa o la D-2-desoxirribosa, según proceden de ácidos ribonucleicos (R.N.A.) o ácidos desoxirribonucleicos (D.N.A.), aunque en realidad éstos son polinucleótidos.

Estos azúcares componentes de los ácidos nucleicos no son idénticos en todos ellos.

En el estudio de los ácidos nucleicos generalmente se utilizan los procedentes del Timo, o sea el ácido timonucleico, que es el D.N.A.

Atsbury y colaboradores, en 1947, estudiaron por difracción de rayos X la sal sódica del ácido timonucleico, proponiendo un modelo estructural que consideran un apilamiento de los nucleótidos en forma de columna, basado en las fuertes reflexiones obtenidas a 3,4 Å

Finberg modifica el modelo de Atsbury y posteriormente Pauling y Corey sugieren un nuevo modelo de triple hélix que presenta serios inconvenientes cuando se procede a

su comprobación por rayos X. Teniendo en cuenta estas dificultades Watson y Crick (1953) sugieren otro modelo de doble hélix, siguiendo el mismo eje pero en sentidos opuestos.

* * *

Esta rápida revisión no tiene más objetivo que presentar el estado actual de una de tantas partes de la ciencia como es la Biocristalografía aplicada al desarrollo de la Medicina.

Habréis podido observar que a pesar de los grandes avances que se han producido tanto en las concepciones teóricas como en los métodos prácticos, en la gran diversidad y perfección de los aparatos científicos dotados de los últimos modelos de computadoras, de los numerosos equipos de hombres de ciencia de gran capacidad intelectual dedicados al estudio de las estructuras de las grandes moléculas que constituyen los materiales del mundo biológico, estamos todavía en los primeros balbucesos.

Es de esperar que en un próximo futuro, estos y otros hombres de ciencia puedan sorprender el secreto estructural de estas macromoléculas que tan celosamente esconden en su seno. Estamos seguros de que su descubrimiento constituirá un gran paso para la Biología, la Fisiología, la Bioquímica en sus aplicaciones médicas, y en definitiva para el bienestar del hombre. He dicho.

MEMORIA DE SECRETARIA

Dr. B. RODRIGUEZ ARIAS

(Académico Numerario y Secretario general perpetuo)

Excmo. Sr. Presidente,
Muy Ilustres señores Académicos,
Señoras y Señores

Al ofrecer a vuestra consideración esta Memoria anual, la número 14 de mi serie, quiero hacer constar el cumplimiento de un deber con evidentes signos de regularidad, de método y de desapasionamiento.

Que no cambie la forma de reseñar las tareas llevadas a cabo me parece lógico o natural. Que observe un método, insistente, en la exposición de esas tareas y de los comentarios, lo juzgo necesario. Ante el futuro, las notas de sabor histórico podrán ser homologadas fácilmente. Por último, que se estimen las referencias hechas con imparcialidad, a lo objetivo, sin prescindir del mejor tono ecuaníme es lo verdaderamente deseable.

Puesto que el ayer, el hoy que va discurriendo y un mañana óptimo —a nuestro entender— reclaman orden y ausencia de pasión. En una era política nacional difícil y singularmente inestable.

Es costumbre, ya, que tratemos de lo siguiente:

1. Movimiento del personal Académico.
2. Sesiones científicas y de tipo literario celebradas.
3. Principales «acuerdos» tomados en las sesiones de gobierno.
4. Dictámenes elaborados en materias forense y laboral.
5. Premios concedidos.
6. Honores y distinciones recibidos por los Miembros.
7. Publicaciones.
8. Dificultades económicas y proyectos inmediatos.

I. *Movimiento del personal Académico.* — Han sido numerosas las bajas (o las modificaciones) registradas en los Escalafones: 17 en total.

Tres fallecimientos de Académico de Honor (español) y Numerarios: profesor Teófilo Hernando Ortega, doctor José Mercadal Peyrí y profesor Pedro Piulachs Oliva.

Nueve fallecimientos, asimismo, de Académicos Correspondientes Nacionales: doctores Juan A. Grifols Roig, Manuel Díaz Rubio, José Monteys Viñamata, Manuel Mascaró Porcar, Francisco de P. Fortuny Gullí, Antonio Moya Prats, Rafael Viera Rafecas, José M.^a Sala Ginabreda y Antonio Pujadas Fabregat. Un Académico Correspondiente Nacional, el doctor Antonio Valls Conforto, dimitió.

Falleció, también, un Académico de Honor Extranjero, el profesor Lorenz Böhrer.

Y tres Académicos Numerarios y Electos, los profesores Juan Puig-Sureda y Sais, Jaime Gállego Berenguer y Pedro Puig Muset, pasaron a ser Académico Honorario o Supernumerarios, respectivamente.

En el mismo período, no fue elegido o nombrado Académico alguno.

Triste balance, que debemos superar incontinenti. Pues que la vida de la Academia, jamás estancada, más bien en auge creciente, exige la incorporación de nuevos valores, a lo preceptivo o a lo discrecional.

El llamado Patriarca de la Medicina española, don Teófilo, murió víctima de una enfermedad intercurrente a los 94 años de edad y en su casa de Madrid, el 12 de marzo. Había ingresado en nuestra corporación, leyendo un magnífico discurso, el 1-VII-74. Catedrático de Terapéutica en la Facultad de Medicina de Madrid, ha sido maestro de numerosos maestros, por ejemplo nuestro consocio F. G.^a Valdecasas.

Pero además de insigne farmacólogo, conquistó laureles ejerciendo la «gastroenterología». Hombre de fina sensibilidad, prototipo del señorío y del humanista.

Mercadal Peyrí no pudo vencer un infarto de miocardio atroz, en la tarde del 10 de febrero, día de sesión a la que esperaba concurrir. Modelo de afabilidad y de ponderación en su trato. Gran dermatólogo, pertenecía a la que fue brillante Escuela catalana de Jaime Peyrí. Se había distinguido a la cabeza de las Hermandades de los Santos Cosme y Damián. Había formalizado su ingreso el 21-VI-70.

Piulachs cayó en el vestíbulo de su casa, fulminado por un infarto de miocardio el 25 de marzo. Era un superdotado, un estudioso sin pausa y un auténtico hombre culto. Maestro en las aulas universitarias, filósofo en los cenáculos y afamado clínico, se escuchaban con fervor sus lecciones de cátedra. No menos, por supuesto, las conferencias magistrales. Aparte de leerse con provecho sus libros de texto sobre Patología quirúrgica, que enseñaba en la Facultad de Medicina, la central. El acto de su ingreso en nuestra Corporación, el 23-IV-61, resultó solemnísimos y muy instructivo.

Grifols expiraba el 10 de febrero. Figuraba en nuestras filas desde el 3-XII-32. Innovó en Barcelona la especialidad de «análisis clínicos».

Díaz Rubio, catedrático de Patología y Clínica médicas en la Universidad Complutense, eximio maes-

tro, autor de muchas publicaciones, nos dejó el 5 de marzo. Lo habíamos elegido el 6-XII-49.

Monteys (neurólogo que cultivaba el electrodiagnóstico y la electroterapia), Mascaró (de una dinastía conocidísima de médicos, entregado a sabias ocupaciones editoriales en la casa Salvat), Fortuny (de la grey de médicos importantes de Reus), Moya (urólogo preclaro en el equipo del Instituto Puigvert), Rafecas (internista y cardiólogo destacado del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo), Sala Ginabreda (un maestro de la Pediatría, creador del magnífico servicio especializado del Hospital de Nuestra Sra. del Mar) y Pujadas (oftalmólogo de renombre y antes discípulo conmigo del profesor Vallejo Lobón) entregaban su alma a Dios, respectivamente, los días, 4 y 12 de abril, 8 de mayo, 12 de junio, 7 de septiembre, de octubre y de diciembre. Sus nombramientos databan —uno tras otra— de los años 31-I-54, 6-XII-46, 26-XI-48, 2-XII-52, 26-XI-48, 3-XII-32.

El 15-I-73 extinguía una larga y en extremo fructífera vida científica y docente en Viena (Austria) el profesor Böhrer, traumatólogo de los más sabios y eficientes, formador de ingente legión de discípulos. Lamentamos, como en circunstancias parecidas, que la noticia nos alcance tiempo después. Su elección tuvo lugar el 18-III-52.

A Valls Conforto se le aceptaba su dimisión razonada (por motivos de salud), sintiéndola.

En fin, por precepto estatutario se transferían al escalafón de Académico Honorario (por invalidez) el profesor Puig Sureda (20 de enero) y al escalafón de Académicos Super-numerarios los profesores Gállego y Puig Muset (30 de septiembre) con indudable pesar.

Descansen en paz los que yo no están con nosotros y cuya presencia e intervenciones doctas echaremos de menos muy frecuentemente.

II. *Sesiones científicas y de tipo literario celebradas.* — Suman 21 las primeras y 2 las segundas.

La variedad de temas desarrollados ha permitido cumplir fielmente nuestras misiones. En efecto, a las aportaciones de índole casuística y a las exposiciones singularmente doctrinales o de puntos de vista diagnósticos y terapéuticos, a través de comunicaciones o conferencias y en coloquios. Si bien además, ha cabido estudiar problemas corporativos, en el feudo de la investigación aplicada, de la geografía médica regional y de la historia que nos incumbe.

En tres ocasiones, las exposiciones correspondieron a Departamentos hospitalarios. Dos lecciones extraordinarias las pronunciaron invitado foráneos (uno, nacional y otro, alemán). La postrera disertación de Piulachs mantiene un eco gratísimo. Asimismo los parlamentos cautivantes de Camilo José Cela, Vidal y Cañadell y Sarró. En fin, la experiencia o las investigaciones relatadas

por distintos facultativos y profesores.

Concurrieron, sin faltar, todos los autores, por cierto en crecido número, de aquí y de fuera de aquí, con dos extranjeros (un inglés y un alemán).

Representa, para la Academia, un éxito en su vitalidad cuantitativa y cualitativa, por los visitantes y las materias discutidas con fervor.

En la sesión inaugural del Curso 1976 doctrinó el eminente estomatólogo doctor Juan Carol Montfort. Y en la muy solemne sesión necrológica de los profesores Ley, Mercadal, Hernando y Piulachs, leyeron emotivos y documentados perfiles biográficos los Académicos Numerarios Moisés Broggi, J. Alsina Bofill, F. G.ª Valdecasas y Joaquín Salarrich, respectivamente.

Repárese la lista detallada y normativa de las sesiones celebradas en las páginas de nuestro «Boletín Informativo».

III. *Principales «acuerdos» tomados en las sesiones de gobierno.* — Fueron casi las habituales en nosotros: 6 plenarios y 5 de Junta Directiva.

Importa consignar, más especialmente, que se aprobaron dos laudos (uno, para orientar, a lo pluridimensional de las mismas, la confección mejor de Topografías Médicas de los lugares, pueblos y comarcas del Distrito y otro, para favorecer la investigación médica en el seno de la Academia), que se nombró una Comi-

sión agregada a la Junta Directiva (de un farmacéutico, doctor Benito Oliver Suñé y de un veterinario, doctor José Séculi Brillas), que se reorganizó el «modus operandi» de la Fundación Miguel Visa Tubau, que se anunciaron dos nuevos Premios en la Convocatoria anual (el del Legado profesor Luis Sayé y el de la Fundación doctor Melchor Colet, instituida a la memoria de doña Adalina Jiménez de Colet), que se prestó la insoslayable atención a la estructura del edificio y al mobiliario (cuidándolo o perfeccionándolo) y que la vida científica, la de hoy y la de un inmediato futuro, mereció sendas discusiones y proyectos.

El temario de las sesiones públicas se ajusta, de cada vez más, a las directrices propias y al anhelo de invitar a grandes personalidades del mundo médico y a jóvenes universitarios, quizás a la par.

La cooperación, en las perspectivas epidemiológicas, de los veterinarios se mantiene a buen ritmo; y se ha iniciado la nuestra en su Academia.

El destino de la casa propiedad de la Academia (calle Baños Nuevos, 9) ha motivado análisis de la situación y consultas oficiales, en relación con proyectos.

Y con la finalidad de saber cumplir misiones tradicionales y vigentes, se ha pensado en instituir una cátedra ambulante (o itinerante) de geografía médica catalana y en fundar un Museo de Historia de la Medicina.

IV. *Dictámenes elaborados en materias forense y laboral.* — Quedaron limitados a 5 (3 solicitados por Magistraturas de Trabajo, 1 reclamado por un enfermo particularmente y 1 instado por un Juzgado).

En los de ámbito laboral, se llegó a la conclusión de la existencia de una afección común, de una incapacidad total y de una incapacidad absoluta y permanente. Volvemos a insistir sobre la parquedad o falta de sistematización, en líneas generales, de los antecedentes procurados o de las historias clínicas.

Un paciente al que se le había tratado una fractura de húmero y que estimaba de resultado incorrecto, consultó su caso. Tenía razón.

Y el Juzgado que sometía a nuestro justiprecio un delito de posible atentado a la salud pública, estaba en lo cierto.

La elaboración de dichos dictámenes conlleva, por supuesto, una responsabilidad que se nos antoja, de día en día, más cardinal.

V. *Premios concedidos.* — El número de Memorias recibidas para optar a 3 de los Premios anunciados fue de 12 (3 Topografías Médicas, 5 del grupo «Anales de Medicina y Cirugía» y 4 de la Fundación Colet).

Obtuvieron el galardón preceptivo 4 (las Topografías Médicas de los Municipios de San Justo Desvern y de San Juan Despí, de Barcelona, el

trabajo acerca de la leucemia aguda y la investigación personal sobre cáncer).

Las restantes, excepto dos, pueden ser objeto de una mención honorífica o considerarse «laudables», si sus anónimos autores desean publicarlas y gestionan en Secretaría el permiso reglamentario.

Anima de veras comprobar que las normativas establecidas han sido observadas con entusiasmo y rigor.

Porque hace décadas, bastantes Académicos Numerarios (y más tarde algunos directivos de la Corporación) habían optado de jóvenes a Premios.

VI. *Honores y distinciones recibidos por los Miembros.* — Consignados con orden y sin exclusiones en nuestro «Boletín Informativo», perduran año tras año fundamentalmente.

A título póstumo, el Gobierno del Rey otorgó una Gran Cruz al doctor Adolfo Ley. El mismo profesor José Trueta —fallecido hace unos pocos días— ha ido reuniendo también condecoraciones y destacados homenajes académicos.

De una parte, vale la pena señalar la preciada condecoración gubernamental o de entidades culturales, de otra parte los nombramientos «honoris causa» de Universidades nacionales y extranjeras y, por último, las adscripciones, como Miembros de Honor o bien honorarios de Sociedades Médicas.

De igual modo, interesa subrayar el acceder a cátedras universitarias o al gobierno del «alma mater».

Sin omitir, en fin, los legítimos viajes de expansión cultural, motivados por Congresos o invitaciones singulares.

Unos cuantos los detentan reiterativamente, por ventura más activos y más idóneos en su expresividad cultural y en el mantenimiento de un trato prácticamente ecuménico.

Aplaudo, de nuevo, a los distinguidos. Cumplen, si más no, el deber de «abrir las fronteras» de la ciencia y del país.

Por ignorar, quizá, la oportuna noticia hayamos incurrido en determinadas faltas de enumeración de honores y distinciones. Nos excusamos, pues, al respecto.

VII. *Publicaciones.* — La liberalidad de nuestro Miembro Protector don Félix Gallardo Carrera, nos consiente editar dignamente «Anales de Medicina y Cirugía» y el «Boletín Informativo de la Real Academia de Medicina de Barcelona», amén de sufragar todos los gastos inherentes al envío de convocatorias para las sesiones públicas. Se hace acreedor, por su munificencia, a una gratitud perenne.

Anales recoge el texto de muchísimo de lo disertado y el Boletín contribuye a la historia contemporánea, tal vez a la más fidedigna crónica, de esta ya tricentenaria Real Academia. Empeño que busca ofrendar a

las generaciones venideras un archivo ecléctico de datos, sin las lagunas —justificables en su mayoría— que se advierten en la documentación pretérita.

Con los mínimos recursos económicos propios, ha cabido editar —sin tilde— el folleto que compila lo de las sesiones inaugurales de 1974, 1975 y 1976 y el escalafón, hasta el 30-VI-76, de los Académicos.

He tenido la enorme satisfacción de que se me ofrecieran mil ejemplares (admirable, pulcra y lujosamente editados por Talleres Gráficos Ferrer Coll) del libro-homenaje que me dedican mis compañeros de sitial con motivo del LXXX Aniversario. Representa el libro una muestra de adhesión, de cariño, que agradezco infinitamente, como la aportación dineraria individual para cubrir los gastos (limitados por el impresor) que se han suscitado.

Frecuentemente, nos reclaman desde el extranjero —Iberoamérica en cabeza— nuestras publicaciones.

VIII. *Dificultades económicas y proyectos inmediatos.* — El presupuesto de entradas y de salidas, examinado como sea, demuestra la miseria de unas consignaciones y el aumento progresivo del sustento doméstico. No resulta factible, así, promover directamente trabajos de investigación geomédica o histórico-médica, tan necesarios.

El Ministerio de Educación y Ciencia acordó una subvención extraordinaria de 500.000 ptas. y el Ayunta-

miento de Barcelona, opuestamente, canceló su ayuda tradicional.

Dos trascendentales proyectos, ligados a nuestras misiones obligatorias, han podido ser discutidos y aprobados, pese a todo.

La «Caixa» por antonomasia, la «Caja de Pensiones para la Vejez y de Ahorros de Cataluña y Baleares» ha estimado justa y útil la petición hecha de colaborar mutuamente en encuestas médico-sociales y de propuestas de solución de asuntos de higiene pública o de asistencia clínica no privada, que nos interesen, en el Distrito (Principado de Cataluña).

Impartir lecciones o aconsejar medidas higiénicas y terapéuticas, v.gr., en poblaciones y núcleos rurales o proceder a la obtención de datos censales o de informes orales facultativos, así como recogida, eventual, de utensilios o de material diverso de símbolo histórico, comporta desplazarse a donde sea.

La «Caixa» habilitará un pequeño autocar, con un esbozo de secretaría y unos sillones, a propósito para viajar o colocarse alrededor de una mesa desmontable, en forma de minúscula sala de juntas.

Y una selección cambiante de Académicos (unos tres o cuatro) y de auxiliares (dos a tres jóvenes universitarias) realizaría el cometido, inaugurando la cátedra —en opinión del Presidente— a lo largo del curso descendente de algunos ríos.

La proyectada cátedra ambulante respetaría, desde luego, sin interfe-

rir las, las esferas peculiares de la Universidad y de la Sanidad Nacional o Local.

La epidemiología moderna y los problemas médico-sociales centrarían nuestros esfuerzos, aconsejando medidas de todo tipo o documentándonos congruentemente. «Revitalizando», por tanto, nuestros cometidos de antaño y hogaño, cual quiere Ramón Sarró.

El soñado Museo de Historia de la Medicina, pretendido por bastantes de nosotros, reuniría piezas anatómicas de valor pedagógico hasta la guerra civil, instrumental antiguo de exploración y de cura, material gráfico u objetos de uso en las consultas de los facultativos, títulos, condecoraciones y distintivos varios y ciertos libros menos propios de las Bibliotecas públicas.

El inmueble que poseemos casi en el barrio gótico de la urbe, sería para muchos una excelente sede del Museo.

Las Corporaciones locales deberían ayudarnos en este noble empeño de pensar en los que fueron y de fomentar un turismo culto.

Que la más óptima unión entre el pasado glorioso y un buen futuro no se malogre por carecer de iniciativas, de tensa labor y de capacidad vocacional.

Muchas gracias a todos por la deferencia de haber escuchado referencias —monótonas— y las lamentaciones de consuetud en un organismo que vive a precario.

tétanos !



CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

DOSIS PROFILACTICA DE SEGURIDAD EN NIÑOS Y ADULTOS

(Véase mayor información al dorso)

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

Anticuerpos específicos homólogos

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón de goma perforable, conteniendo globulina gamma humana equivalente a 500 U.I. de antitoxina tetánica. Adjunto una ampolla de disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para su aplicación, de un solo uso. P.V.P. 491,10 Ptas.

DOSIFICACION

Profilaxis: El contenido de un frasco, 500 U.I., por vía intramuscular profunda en una sola inyección tanto en adultos como en niños. No existiendo problemas de dosificación estas dosis pueden ser aumentadas o reiteradas si se estima que hay grave peligro de contaminación o un tiempo de incubación muy prolongado.

Tratamiento: De 6.000 a 8.000 U.I., por vía intramuscular, dosis que pueden aumentarse o reiterarse según la gravedad del caso y siempre a juicio facultativo.

ADMINISTRACION

La vía de administración debe ser sólo la intramuscular profunda, debiendo cerciorarse de que la aguja no se encuentre en la luz de un vaso sanguíneo, aspirando ligeramente mediante el émbolo de la jeringa.

INDICACIONES

La inmunidad proporcionada por GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA se mantiene a niveles óptimos alrededor de 30 días, confiriendo una eficaz protección a los pacientes que presentan heridas o traumatismos con riesgo de contaminación.

Si se estima conveniente puede simultanearse su administración con anatoxina al objeto de conseguir una inmunidad activa que complemente a la pasiva proporcionada por la gamma globulina, debe en estos casos efectuarse la administración de la vacuna con distinta jeringuilla y en lugar alejado del que se ha practicado la inyección de gamma globulina.

En el tratamiento de la infección declarada, esta globulina gamma específica se ha mostrado altamente eficaz unida a las medidas terapéuticas clásicas, limpieza quirúrgica del foco, sedación, antibióticos, etc.

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La administración del preparado puede dar lugar en raras ocasiones a un cierto dolor local, en función de la sensibilidad del paciente, que cede espontáneamente en poco tiempo. Una ligera y leve reacción febril puede, asimismo, presentarse en casos esporádicos consecuentemente a la aplicación de esta fracción plasmática, sin que alcance más trascendencia ni obligue a tratamiento alguno.

El método de fraccionamiento empleado para la obtención de esta especialidad, así como las garantías y controles analíticos a que se somete a los donadores, eliminan totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

INCOMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con globulina gamma

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Tel. *321 72 00 - Barcelona-15 (España)

MARCAPASOS CARDIACOS
RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS METODOS
ENDOCARDICO Y EPICARDICO *

Dr. P. AYESA CANO

(de Barcelona)

Colegas y amigos:

Siempre resulta agradable presentar al facultativo invitado que diserta, de gran nombradía o en trance de serlo por su juventud y sus méritos. En el último de los casos, la misión secretarial —ardua y monótona— es huir un algo de lo más protocolario, vivencias que me satisface y me honra, no lo dude nadie.

El doctor Ayesa no llega a contar 30 años, pero su «curriculum vitae» anima a favorecer sus estudios. Discípulo de A. Pedro Pons y otros miembros titulares de la Academia, pasó a la Universidad Autónoma y leyó su Tesis Doctoral, accediendo luego al Premio Extraordinario.

Amplió sus conocimientos de post-graduado en Londres, trabaja en dos servicios de urgencia de Barcelona (del Municipio y de la Seguridad Social) y posee el título de especialista en «cirugía torácica y cardíaca».

De las observaciones que va recogiendo, con método y escrupulosidad, quiere dar cuenta eventual y rigurosamente y al manifestármelo así, le convencí de hacerlo en nuestra tribuna, ya que buscamos sea asequible a los doctores y a los licenciados de pocos años de carrera.

No nos defraudará en su exposición, lo aseguro.

Con la venia del Presidente, querido amigo, use de la palabra.

B. RODRIGUEZ ARIAS

INTRODUCCION

Desde que WEIRICH¹ en 1957 demostró la posibilidad clínica de la estimulación eléctrica bipolar directa sobre el miocardio con conductores de acero inoxidable, y FURMAN² en 1958 hace patente la efectividad de la estimulación cardíaca eléctrica

utilizando electrodos transvenosos introducidos en el ventrículo derecho, se han venido utilizando ambas técnicas habiendo tenido cada una de ellas numerosos defensores.

Sin embargo, como resultado de la ampliación de las indicaciones, v consecuentemente al gran número de implantaciones que se han venido

* Sesión del 25-I-77.

realizando durante los últimos años, los criterios acerca de la elección del método a utilizar se han visto sujetos a constantes variaciones.

Nuestro trabajo persigue como finalidad primordial, aportar los resultados de nuestro estudio y experiencia para intentar esclarecer estos conceptos, especialmente en lo que se refiere a las ventajas e inconvenientes de la regulación endocárdica y epicárdica, indicaciones de la utilización de uno u otro método, así como la vía de implantación más adecuada en vista de las complicaciones que se han producido en los pacientes por nosotros tratados.

MATERIAL Y METODOS

Aportamos el estudio de una serie de 318 pacientes a los que se les ha

implantado un marcapasos artificial. El método de implantación endocárdico ha sido utilizado en 217 pacientes, y el sistema epicárdico en 101, habiéndose tenido en cuenta los siguientes parámetros.

1. EDAD (TABLA I)

La edad de nuestros pacientes ha oscilado entre los 21 y los 90 años, correspondiendo el mayor número, a los pacientes de edades comprendidas entre los 61 y 70 años. La incidencia es algo menor entre los pacientes cuyas edades oscilan entre los 71 y 80 años, viéndose de forma similar afectados los enfermos cuya edad está comprendida entre los 31 y 40 años y entre los 81 y 90 años. De los 21 a los 30 la incidencia es mínima.

TABLA I

	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	81 a 90	Total
H		5	17	21	83	51	9	186
M	5	4	7	12	43	46	15	132
T	5	9	24	33	126	97	24	318

2 SEXO (TABLA II)

De los 318 pacientes estudiados 186 pertenecen al sexo masculino y 132 al femenino no existiendo desproporción significativa entre ambos sexos.

TABLA II

Sexo	N.º	%
M	186	58,49
F	132	41,51
T	318	100

3 SINTOMATOLOGIA (TABLA III)

La mayor parte de nuestros pacientes presentaba como sintomatología más importante, el padecimiento de crisis de Stokes Adams (71,07 por 100). A esta sintomatología y en orden de frecuencia sigue la aparición de lipotimias (26,10 %), disnea (17,30 %), insuficiencia cardíaca con-

gestiva (11,95 %) y crisis anginosas (7,23 %). Un escaso porcentaje de pacientes no han presentado síntoma alguno (2,51 %), y en un reducido número de los mismos (1,57 %), hemos podido constatar sintomatología que calificamos de psiquiátrica (cambios de la personalidad, irritabilidad, etc.).

TABLA III. — Sintomatología

Sintomatología	Masculino		Femenino		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Asintomático	7	2,20	1	0,31	8	2,51
Lipotimias	51	16,04	32	10,06	83	26,10
Stokes Adams	133	41,82	93	29,25	226	71,07
Angor	17	5,35	6	1,88	23	7,23
Disnea	25	7,86	30	9,44	55	17,30
I.C.C.V.	23	7,23	15	4,72	38	11,95
Psiquiátrico	4	1,25	1	0,32	5	1,57
Total	260	81,75	178	55,98	438	137,73

Porcentaje absoluto de la sintomatología observada entre los 318 casos a los que ha sido necesario efectuarles la implantación.

4. DIAGNOSTICO (TABLA IV)

Los pacientes de nuestra serie fueron diagnosticados de los procesos siguientes: bloque AV completo crónico (52,20 %), bloqueo AV completo intermitente (26,73 %), bloqueo de la conducción ventricular (12,80 por 100), bloqueo AV de 1.º y 2.º grado (10,69 %), bloqueo postinfarto (6,29 %), bradiarritmia (5,97 %), ta-

quiarritmia (3,14 %), bloque AV congénito (0,63 %).

El criterio adoptado para el diagnóstico ha sido electrocardiográfico y clínico.

Para el diagnóstico de bloque AV completo se han requerido la concurrencia de los siguientes factores electrocardiográficos:

a) Ondas auriculares y ventricu-

TABLA IV. — Diagnóstico

Sintomatología	Masculino		Femenino		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
B.A.V.C.C.	93	29,25	73	22,95	166	52,20
B.A.V.C.I.	57	17,92	28	8,81	85	26,73
Bloq. post - infarto	19	5,97	1	0,32	20	6,29
B.A.V. 1.º y 2.º	22	6,92	12	3,77	34	10,69
Bloq. cond. ventricular	19	5,97	22	6,92	41	12,89
Taquiarritmia	3	0,94	7	2,20	10	3,14
Bradiarritmia	8	2,51	11	3,46	19	5,97
B.A.V. congénito			2	0,63	2	0,63
Total	221	69,48	156	49,06	377	118,54

Diagnóstico emitido tras el reconocimiento practicado a 318 pacientes.

lares totalmente independientes y con frecuencia totalmente distinta.

- b) Frecuencia ventricular menor que la auricular.
- c) Espacio P-R completamente distinto entre cada uno de los latidos.

5. GENERADORES

Los generadores utilizados corresponden a las siguientes marcas:

Medtronic	180
Starr - Edwards	47
Cordis	86
Elema	3
General Electric	2

Estos se han utilizado según los casos en sus modalidades de frecuencia sincronizada o asincrónica.

En los marcapasos endocárdicos el generador ha sido colocado de forma subcutánea o submuscular en la región pectoral, mientras que en los marcapasos epicárdicos, el generador ha sido colocado de forma subcutánea o submuscular, pero en posición abdominal.

6. ELECTRODOS

Los electrodos utilizados corresponden a la misma marca del generador, habiéndose implantado indistintamente electrodos de diferentes modalidades: unipolar, bipolar, unipolar y de reserva.

Las vías de acceso e implantación utilizadas para los marcapasos endocárdicos han sido la yugular o la cefálica. Para los marcapasos epicárdicos se han utilizado como vías de implantación, la toracotomía anterolateral y la subxifoidea o epigástrica.

Como ya hemos mencionado, el electrodo se ha colocado en posición endocárdica (punta del ventrículo derecho) en 217 pacientes, mientras que en los 101 restantes la localización elegida fue la epicárdica.

Los marcapasos endocárdicos fueron implantados bajo anestesia local, mientras que para la implantación de marcapasos epicárdicos se ha requerido la práctica de una anestesia general con intubación endotraqueal.

RESULTADOS

En este apartado diferenciaremos las complicaciones operatorias que se han presentado tanto durante la implantación de marcapasos endocárdicos como durante la implantación de marcapasos epicárdicos, refiriéndonos posteriormente a las complicaciones que se han producido en el postoperatorio con la utilización de ambos sistemas.

COMPLICACIONES OPERATORIAS

Complicaciones acaecidas durante la implantación de marcapasos en-

docárdicos, quedan reflejadas en la tabla V, mientras que las que se han producido durante las implantaciones epicárdicas se recogen en la tabla VI.

De estudio estadístico de los resultados obtenidos puede concluirse que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las complicaciones operatorias producidas por los métodos de implantación endocárdico y epicárdico ($\chi^2 = 0,051$, $P = 0,82$).

Una vez estudiadas de forma global las complicaciones operatorias que se han producido durante las implantaciones endocárdicas, se han relacionado éstas con la vía utilizada para la introducción del electrocateter (tabla VII). Asimismo hemos relacionado las complicaciones operatorias que se han presentado durante las implantaciones epicárdicas con la vía de implantación escogida (tabla VIII).

Del estudio estadístico de ambas relaciones puede concluirse:

- a) No se aprecia diferencia estadísticamente significativa entre las complicaciones operatorias que se han producido utilizando la posición endocárdica en relación a la vía de implantación elegida $\chi^2 = 6,65$ con cinco grados de libertad $P = 0,24$.
- b) No existe diferencia estadísticamente significativa entre las complicaciones operatorias que se han presentado duran-

TABLA V. — Complicaciones operatorias con electrodo en posición endocárdica

<i>Complicaciones operatorias</i>	<i>Endocardio ventriculo derecho</i>		
	M	F	T
Paro cardíaco	4	1	5
Taquicardia ventricular	1		1
Fibrilación ventricular	3		3
Extrasistolia	2	1	3
Parasistolia	2	1	3
Bradiarritmia		1	1
Taquiarritmia		1	1
Electrodo en seno coronario	2	2	4
Perforación miocardio	4		4
Desgarro miocardio			
Hemorragia	1		1
Contracción diafragma	2		2
Exitus			
Total	21	7	28
Número implantaciones			217
Indice relativo a 100			12,90

TABLA VI. — Complicaciones operatorias con electrodo en posición epicárdica

<i>Complicaciones operatorias</i>	<i>Epicardio</i>		
	M	F	T
Paro cardíaco	1		1
Taquicardia ventricular	2		2
Fibrilación ventricular	3		3
Extrasistolia	1		1
Parasistolia			
Bradiarritmia			
Taquiarritmia			
Electrodo en seno coronario			
Perforación miocardio			
Desgarro miocardio	2	1	3
Hemorragia			
Contracción diafragma	1		1
Exitus	1		1
Total	11	1	12
Número implantaciones			101
Indice relativo a 100			11,88

Tabla VII. — Marcapasos endocárdicos. Complicaciones operatorias clasificadas según la vía de implantación

Complicaciones operatorias	Yugular externa izquierda		Yugular externa derecha		Yugular interna izquierda		Yugular interna derecha		Cefálica izquierda		Cefálica derecha		Total		
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
Paro cardíaco	1		1	2	2					1	1	2	4	1	5
Taquicardia ventricular															
Ríbrilación ventricular	1	1	2		2					1	1	1	1	1	1
Extrasistolia	1		1										3		3
Parasistolia							1	1		1	1	2	1	3	3
Bradirritmia			1	1			1	1		2	2	2	1	3	3
Taquiarritmia			1	1									1	1	1
Elect. en seno coronario														1	1
Perforación miocardio			1	1			1	1	1	1	1	2	1	3	4
Desgarro miocardio									1	1	2	2	4		4
Hemorragia			1	1											
Contracción diafragma													1	1	1
Exitus													2	2	2
Total	3	3	6	2	8		3	3	1	3	9	2	11	20	28
Número implantaciones	6		89			7	16		24	75					217
Índice relativo a 100	50		8,98			0	18,75		12,50	14,66					12,90

TABLA VIII. — Marcapasos epicárdicos. Complicaciones operatorias clasificadas según la vía de implantación

Complicaciones operatorias	Epigástrica			Toracotomía ántero-lat. izquierda			Total		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Paro cardíaco	1		1				1		1
Taquicardia ventricular	2		2				2		2
Fibrilación ventricular	3		3				3		3
Extrasistolia	1		1				1		1
Parasistolia									
Bradiarritmia									
Taquiarritmia									
Electrodo en seno coronario									
Perforación miocardio									
Desgarro miocardio			1	1	2	2	2	1	3
Hemorragia									
Contracción diafragma	1		1				1		1
Exitus	1		1				1		1
Total	9	1	10	2		2	11	1	12
Número implantaciones			89			12			101
Índice relativo a 100		11,23			16,66			11,88	

te las implantaciones epicárdicas en relación a la vía de implantación utilizada ($\chi^2 = 0,22$ con dos grados de libertad; $P = 0,63$).

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las complicaciones postoperatorias que han presentado los pacientes de nuestra serie han sido las siguientes:

1. Complicaciones debidas al electrocateter

Las complicaciones debidas al electrocateter que han presentado los pacientes portadores marcapasos endocárdicos (tabla IX) han sido relacionadas con las presentadas por los portadores de marcapasos epicárdicos (tabla X), habiéndose obtenido los resultados estadísticos siguientes:

- a) En la posición endocárdica, se presenta un número signi-

TABLA IX. — Marcapasos endocárdicos. Complicaciones postoperatorias atribuibles al electrodo

<i>Complicaciones postoperatorias atribuibles al electrocateter</i>	MARCAPASOS ENDOCARDICOS									
	<i>Postoperatorio inmediato</i>			<i>Postoperatorio tardío</i>			<i>Total</i>			
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Desplazamiento electrocateter	1		1	16	15	31	17	15	32	
Ruptura electrocateter				7	1	8	7	1	8	
Total	1		1	23	16	39	24	16	40	
Número implantaciones										217
Indice relativo a 100										18,43

TABLA X. — Marcapasos epicárdicos. Complicaciones postoperatorias atribuibles al electrodo

<i>Complicaciones postoperatorias atribuibles al electrocateter</i>	MARCAPASOS EPICARDICOS									
	<i>Postoperatorio inmediato</i>			<i>Postoperatorio tardío</i>			<i>Total</i>			
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Desplazamiento electrocateter										
Ruptura electrocateter				2	1	3	2	1	3	
Total				2	1	3	2	1	3	
Número implantaciones										101
Indice relativo a 100										2,97

TABLA XI. — Marcapasos endocárdicos. Complicaciones postoperatorias locales

<i>Complicaciones postoperatorias locales</i>	MARCAPASOS ENDOCARDICOS									
	<i>Postoperatorio inmediato</i>			<i>Postoperatorio tardío</i>			<i>Total</i>			
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Reacción inflamatoria	4		4				4		4	
Supuración	1	1	2	8	2	10	9	3	12	
Necrosis piel	1		1	11	5	16	12	5	17	
Exteriorización electrocatetes				22	10	32	22	10	32	
Exteriorización generador				17	3	20	17	3	20	
Hematoma	4	6	10	5	4	9	9	10	19	
Total	10	7	17	63	24	87	73	31	104	
Número implantaciones										217
Indice relativo a 100										47,92

ficativamente mayor de complicaciones atribuibles al electrocateter que en la epicárdica ($\chi^2 = 11,34$; $P = 0,007$).

- b) Despreciando las complicaciones por desplazamiento del electrocateter que sólo se han presentado en la posición endocárdica, no existe diferencia apreciable entre las complicaciones que se han producido con la utilización de uno u otro método de implantación ($\chi^2 = 0,099$; $P = 0,75$).

2 *Complicaciones debidas al generador*

En este apartado incluimos las alteraciones de la regulación cardíaca que se han producido como consecuencia de algún defecto electromecánico en la formación, transformación o emisión de los impulsos creadores en el generador. Realmente se trata de una complicación sumamente rara produciéndose de forma muy infrecuente, y sólo se ha podido objetivar en un caso, correspondiente a un marcapasos epicárdico. Lógicamente esta complicación no puede ni debe ser relacionada con el método de implantación.

3 *Complicaciones locales*

Se han relacionado también las complicaciones postoperatorias locales presentadas por los portado-

res de marcapasos endocárdicos, con las presentadas por los pacientes con marcapaso epicárdicos (tablas XI y XII), llegándose por estudio estadístico a la conclusión de que no existe diferencia significativa con la utilización de uno u otro método, ya que estas complicaciones de tipo local se han presentado en la misma proporción en ambos métodos de regulación ($\chi^2 = 5,79$; $P = 0,21$).

4 *Arritmias postoperatorias*

Las alteraciones del ritmo sobrevenidas durante el postoperatorio vienen representadas en la tabla XIII para los marcapasos endocárdicos y en la tabla XIV para los epicárdicos. Puede concluirse que las arritmias postoperatorias aparecen con frecuencia significativamente mayor al utilizar como método de implantación el epicárdico ($\chi^2 = 6,85$; $P = 0,008$).

5 *Sepsis*

Esta complicación ha podido observarse en seis ocasiones en los pacientes portadores de marcapasos endocárdicos y en tres ocasiones en los tributarios de implantación epicárdica. Afortunadamente pudo resolverse esta complicación en todos los casos con la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado y la práctica de limpieza quirúrgica del foco de sepsis que generalmen-

TABLA XII. — Marcapasos epicárdicos. Complicaciones postoperatorias locales

<i>Complicaciones postoperatorias locales</i>	MARCAPASOS EPICARDICOS									
	<i>Postoperatorio inmediato</i>			<i>Postoperatorio tardío</i>			<i>Total</i>			
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Reacción inflamatoria	1		1				1		1	
Supuración	2		2	6	1	7	8	1	9	
Necrosis piel				3	1	4	3	1	4	
Exteriorización electrocateter				5	1	6	5	1	6	
Exteriorización generador				6	1	7	6	1	7	
Hematoma	4	1	5		1	1	4	2	6	
Total	7	1	8	20	5	25	27	6	33	
Número implantaciones										101
Indice relativo a 100										32,67

TABLA XIII. — Marcapasos endocárdicos. Alteraciones del ritmo

<i>Alteraciones del ritmo</i>	MARCAPASOS ENDOCARDICOS									
	<i>Postoperatorio inmediato</i>			<i>Postoperatorio tardío</i>			<i>Total</i>			
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Extrasistolia				4	3	7	4	3	7	
Parasistolia		1	1	14	5	19	14	6	20	
Taquiarritmia	2		2	3	1	4	5	1	6	
Bradiarritmia	1		1	3	1	4	4	1	5	
Total	3	1	4	24	10	34	27	11	38	
Número implantaciones										217
Indice relativo a 100										17,51

TABLA XIV. — Marcapasos epicárdicos. Alteraciones del ritmo

<i>Alteraciones del ritmo</i>	MARCAPASOS EPICARDICOS									
	<i>Postoperatorio inmediato</i>			<i>Postoperatorio tardío</i>			<i>Total</i>			
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Extrasistolia				5	2	7	5	2	7	
Parasistolia	1	2	3		1	1	1	3	4	
Taquiarritmia	3		3	1	1	2	4	1	5	
Bradiarritmia	5	2	7	8	4	12	13	6	19	
Total	9	4	13	14	8	22	23	12	35	
Número implantaciones										101
Indice relativo a 100										34,65

te se localizaba a nivel de la bolsa del generador o trayecto del electrocateter. Esta diferencia no puede considerarse significativa.

MORBILIDAD GLOBAL Y MORTALIDAD

Relacionando el número global de complicaciones que se han presentado en los pacientes de nuestra serie, no podemos apreciar diferencias significativas entre las que se han producido con uno u otro método de regulación ($\chi^2 = 0,89$; $P = 0,34$).

Tampoco existe desigualdad significativa en cuanto a la mortalidad observada en nuestros pacientes que pueda relacionarse con el sistema de implantación.

Comparando los dos sistemas de implantación no existen diferencias entre la mortalidad observada por causa cardíaca y extracardíaca ($\chi^2 = 3,6$; $P = 0,05$). Tablas XV y XVI. La mortalidad total de nuestros pacientes es del 5,34 %.

DISCUSION

La relativa simplicidad técnica y de montaje que conlleva la implantación de marcapasos endocárdicos, y el hecho de ser un procedimiento quirúrgico asequible no solamente al cirujano sino en ocasiones también al cardiólogo entrenado, ha constituido a nuestro juicio uno de los motivos importantes de la difu-

sión y generalización de esta técnica, que ha sido preconizada desde su introducción, por diversos autores (LUPI y cols., JENSEN y cols., et cetera).^{3,4}

Sin embargo, con la utilización de la vía epigástrica subxifoidea transdiafragmática introducida por CARPENTIER en Francia y por BRUCK en Alemania, que evita la práctica de una tocacotomía y por consiguiente las complicaciones consecuentes a la misma, las indicaciones acerca del método de implantación a utilizar siguen estando sujetas a frecuentes revisiones.

No obstante, convenimos con FURMAN⁵ en que existen indicaciones que podríamos denominar absolutas en las que no se nos presenta posibilidad de elección. Así pues, la implantación epicárdica será obligada por ejemplo en el transcurso de intervenciones quirúrgicas de corazón abierto en las que se requiere una regulación cardíaca eléctrica, o bien cuando no es técnicamente posible la introducción por vía venosa del electrocateter de estimulación. Consideramos también indicación prácticamente absoluta de la implantación endocárdica, la de aquellos pacientes de edad avanzada, afectos de enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, o enfermedad renal crónica, criterio que compartimos con COSBY.⁶

En general deberemos reservar de forma absoluta la implantación endocárdica para aquellos pacientes

que no estén en condiciones de soportar los efectos de una anestesia general o constituya para ellos un elevado riesgo.

Así pues, considerando los resultados obtenidos del estudio de los pacientes de nuestra serie, creemos firmemente que la determinación del método de implantación debe obedecer a un criterio fundamental clínico.

De una manera amplia podemos afirmar que en el sujeto joven, en el que deberá mantenerse una regulación prolongada y en ocasiones se hallará en periodo de crecimiento, y dados los problemas que se pueden producir en la estimulación por desplazamiento del electrodo al utilizar la vía endocárdica, recomendamos como método de elección en estos casos la implantación epicárdica, y dentro de este método por su inocuidad la vía epigástrica subxifoidea que evita la práctica de una toracotomía.

En los pacientes de mediana edad, podremos utilizar de manera indistinta una u otra vía, aunque si no existe ningún motivo que contraindique la práctica de una anestesia

general, nos inclinamos por la implantación epicárdica a ser posible utilizando por ser menos traumática, la vía epigástrica y producir inferior morbilidad postoperatoria.

En los pacientes de edad avanzada creemos debe utilizarse la estimulación endocárdica, si es posible vía cefálica, puede llevarse a cabo con anestesia local, exceptuando los casos en que el método endocárdico plantee trastornos de estimulación, en cuyo caso indicaremos la regulación epicárdica siempre si es posible, evitando la toracotomía, es decir, utilizando la vía epigástrica.

RESUMEN

Presentamos una serie de 318 pacientes de los cuales 101 son portadores de un marcapasos epicárdico y a 217 se les implantó un marcapasos endocárdico.

Se estudian las complicaciones operatorias y postoperatorias que han presentado ambos grupos con el fin de valorar las ventajas e inconvenientes de la utilización de uno u otro método de regulación cardíaca.

BIBLIOGRAFIA

1. WEIRICH, W. L.; GOTT y LILLEHEI, C. W.: The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker. *Surg. Forum*, 8, 360, 1957.
2. FURMAN, S., y ROBINSON, G.: Use of intracardiac pacemaker in correction of total heart block. *Surg. Forum*, 9, 245, 1958.

3. LUPY: Experiencia en 87 enfermos con marcapasos permanentes y electrodo endovenoso. Arch. Inst. Cardiol. Mex. Vol. 44, págs. 126-137. Enero-febrero 1974.
4. JENSEN, N. K.; SHIMIDT, R.; CARAMELIA, J. J.; LYNCH, M. F., y PETERON, C. A.: Intracavity cardiac pacing J.A.M.A., 195, 916, 1966.
5. FURMAN, S.; ESCHER, D. J. W.: Principles and Techniques of Cardiac pacing. Ed. Harper & Row. P. Inc., cap. 7, pág. 128, Nueva York, 1970.
6. COSBY, R. S.; BILTCH, M.: Heart block, cap. 8, Mc. Graw-Hill Book Comp., Nueva York, 1972.
7. AYESA CANO, P.: Marcapasos cardíacos. Estudios comparativo entre los métodos de implantación endocárdica y epicárdica. Tesis doctoral. Barcelona, 1975.
8. ZOLL, P. M.; FRAUN, H. A., y LINENTHAL, A. J.: Four-Year experience with an implanted cardiac pacemaker. Ann. Surg., 160, 351, 1964.
9. WEIRICH, W. L.; GOTT, V. L., y LILLEHEI, C. W.: The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker. Surg. Forum, 8, 360, 1957.
10. ESCHER, D. J. W.: The present status of clinical cardiac pacing. Amer. Heart. J., 74, 126, 1967.

SITUACION DE LA TERAPEUTICA FISICA ENTRE LAS CIENCIAS *

Dr. SANTIAGO RIPOL GIRONA
(de Barcelona)

Consocios y amigos:

No necesito insistir sobre el deseo que nos anima de ir recibiendo como disertantes, en esta tricentenaria tribuna, a los hijos o a los sucesores de preclaros Miembros Numerarios. Porque dicha calidad, unida a la propia valía, la estimamos trascendente.

El doctor Ripol fue alumno, de licenciado, del gran maestro S. Gil Vernet y es yerno y discípulo del llorado Vicente Carulla. Y como otros —quiero recalcar su interés— ganó el Premio Extraordinario del Doctorado en la vieja Universidad de Barcelona.

Ya post-graduado visitó con finalidad científica Centros de Terapéutica física en Manchester (Inglaterra) y en bastantes Universidades de Francia (Paris, Strashourg, Marseille, Montpellier, Toulouse, etc.).

Ha intervenido, para presentar trabajos, en muchos Congresos internacionales y nacionales de la especialidad profesional que cultiva: la atrayente y próspera Terapéutica Física.

Es muy conocido en los medios universitarios y nosocomiales en España, por las memorias publicadas y por sus viajes.

En la actualidad es profesor no numerario en el Departamento de Terapéutica Física de la Facultad de Medicina, central, de Barcelona.

A menudo trata del sentido clínico que ha de inspirar al fisioterapeuta y del extenso ámbito de unos procedimientos curativos, antiguos y vigentes por su uso y su eficacia.

*Estoy seguro de que la lección que impartirá hoy nos satisfará.
En nombre del Presidente, pues, le ruego tome la palabra.*

B. RODRIGUEZ ARIAS

PRESENTACION DEL TEMA

Para situar a la Terapéutica Física dentro del contexto general de las ciencias, debemos partir de la expresión del concepto universal de las ciencias en conjunto y establecer

seguidamente la definición de la Terapéutica Física en particular, para estudiar finalmente las relaciones de interdependencia entre unas y otras.

Debemos considerar la Ciencia como un cuerpo de doctrina formado y ordenado que constituye una

* Sesión del 15-I-77.

rama particular del saber humano, es decir, como una manifestación concreta de uno de los dominios de la cultura.

El concepto etimológico de la Terapéutica Física podemos precisarlo por su definición. Biológicamente las definiciones son consecuencia de nuevos fenómenos observados, es decir, son empíricas, puesto que son esencialmente descriptivas y proceden de la experiencia, hallándolas al término del estudio de un determinado fenómeno. Por lo tanto, una definición biológica entraña una postura ecléctica, pues junto con el concepto acabado que expone lleva implícito un concepto dinámico de posible modificación ulterior a la luz de la evolución y perfeccionamiento del conocimiento.

El vocablo Terapéutica, en general, procede del griego «*Therapeia*», que significa servicio, consideración, remedio, cuidado.

La Terapéutica Física está destinada a exponer aquellos conceptos involucrados en la aplicación de los agentes físicos en terapéutica y en un sentido amplio, se define como el estudio concatenado de los fundamentos físicos, físico-químicos, bioquímicos y las respuestas biológicas derivadas de aquella aplicación.

Para estudiar la Terapéutica Física como ciencia y sus relaciones con todas las demás, deberemos partir, por lo tanto, de la clasificación de las ciencias.

CLASIFICACION DE LAS CIENCIAS

Para tener una visión de conjunto sobre la ciencia y sus divisiones es necesario disponer, ante todo, de una buena clasificación de las ciencias.

Esta es indispensable a quien desee observar el progreso de los conocimientos humanos, y creemos que todo sistema de enseñanza debería inspirarse en ella.

Una buena clasificación debe hacer notar que dentro de la unidad de la ciencia existen ramas diferentes, algunas independientes, otras francamente alejadas entre sí, y debe reunir unas condiciones fundamentales, entre las que creemos más interesante resaltar:

- a) Que comprenda solamente auténticas ciencias.
- b) Que abarque todas las ciencias esenciales.
- c) Que estén distribuidas en algún orden lógico o histórico.

Las antiguas clasificaciones de las ciencias no se atenían a esos criterios de rigor, ya que Aristóteles se limitó a tratar sobre filosofía y los enciclopedistas, por ejemplo, inspirándose en las antiguas clasificaciones que comprendían las facultades del alma, mezclaron las artes, la poesía, etc.

De entre las clasificaciones que reputamos más correctas podríamos

citar la de Ampère, que se basaba en la distinción entre «materia» y «espíritu», con divisiones y subdivisiones muy metódicas. Al filósofo evolucionista Spencer debemos otra, basado en el carácter más o menos abstracto de su objeto, y luego subclasifica las ciencias concretas en el orden en que su objeto ha hecho su aparición según la teoría evolutiva. Su defecto fundamental es la ambigüedad de su base, ya que es innegable que en general todas las ciencias pueden ser abstractas y concretas.

A nuestro juicio, basándonos en las premisas que seguidamente exponemos, vamos a intentar establecer una ordenación de las ciencias que nos permita encuadrar la Medicina dentro de ese contexto general.

Nos inclinamos por proponer una clasificación que agrupe las ciencias a grandes rasgos por el fundamento y objeto de su estudio, y que permita resaltar a un tiempo las relaciones e interdependencias entre una y otras, ya que hoy día cada ciencia o grupo de ellas ha dejado de ser un compartimiento cerrado, y los continuos progresos de la humanidad hacen cada vez más indecisas las fronteras entre ellas.

Veamos, pues, una clasificación de las ciencias válida para la actualidad, sin que pretendamos ser originales, ya que son tantas las clasificaciones que se han propuesto que cualquier nuevo intento abundará necesariamente en variaciones sobre el mismo tema.

En un primer apartado podemos incluir las ciencias «ideales», es decir, que no estudian directamente fenómenos de la naturaleza.

Estas son:

LOGICA
MATEMATICAS

La relación entre ambas es bien evidente, puesto que toda la matemática tradicional se basa en unos supuestos y estructuras emanados de la lógica pura.

En otro gran apartado englobaremos las ciencias «reales», no en el sentido de existencia, naturalmente, sino en el de que estudian la realidad fenomenológica en la que nos hallamos.

A su vez podemos clasificar estas ciencias de la realidad en dos grupos:

- a) Ciencias de la naturaleza, que comprendería:

FISICA
QUIMICA
GEOLOGIA

El punto de reunión de las dos primeras está en el terreno de la QUIMICA FISICA.

Una y otra tienen asimismo relación con las ciencias ideales, debiendo echar mano de las matemáticas para el planteamiento de sus conceptos, algunos de los cuales llegan incluso a perder el sentido «real»

para definirse sólo a través de formulaciones matemáticas.

La geología tiene sus puntos de contacto con las otras dos ciencias en el ámbito de la GEOQUIMICA y la GEOFISICA.

b) Ciencias de la vida que comprende:

BIOLOGIA
ZOOLOGIA
BOTANICA

Aunque etimológicamente «biología» significa precisamente ciencia de la vida, entendemos aquí por tal el estudio de las generalidades biológicas a distintos niveles, tanto microscópicos como macroscópicos, pero prescindiendo de las especies en concreto.

Haciendo referencia directa a éstas hallamos la zoología (vida animal) y la botánica (vida vegetal.)

La relación de las ciencias de la vida y las de la naturaleza se halla planteada en la BIOQUIMICA y la BIOFISICA.

Dentro de estas ciencias de la vida que hacen referencia al estudio de una especie, podemos establecer un subgrupo que, por su importancia y complejidad, alcanza categoría propia, bien que en rigor forme parte de las mismas.

Nos referimos a las que podríamos llamar «ciencias de la especie humana», las cuales a su vez las podemos subdividir en dos categorías:

1. Ciencias que hacen referencia al hombre como individuo

ANTROPOLOGIA
MEDICINA
PSICOLOGIA

Vemos que la antropología, como descripción y estudio del hombre, es en rigor una parte especial de la zoología, y una prolongación concreta de la biología, y se completa necesariamente con el estudio de las facultades anímicas e intelectuales del hombre en la psicología, y el estudio de las enfermedades y del hombre enfermo en la medicina.

De la situación y relaciones de la medicina haremos referencia seguidamente.

2. Ciencias que hacen referencia al hombre como ente social

SOCIOLOGIA
HISTORIA
FILOSOFIA

La primera estudia las leyes que rigen el comportamiento del hombre en sociedad y sus consecuencias, por lo tanto está íntimamente relacionada con la antropología y la psicología, de cuyos condicionamientos a nivel de individuo dependerá el nivel de conjunto.

Por su parte, la relación de la sociología con la medicina resulta evidente en el concepto de la medicina actual, que ya no se limita a estudiar las enfermedades como hechos aislados, sino que estudia hombres en-

fermos en el contexto del ambiente en que viven. La filosofía, como elaboración del pensamiento, entronca directamente con la psicología, y como hecho social y humano se halla también íntimamente ligada con las otras dos ciencias que hemos incluido en el grupo.

La historia está relacionada con casi todas las disciplinas humanísticas, puesto que señala no sólo la relación de hechos acaecidos, sino fundamentalmente estudia las razones profundas de toda índole que, dentro del contexto general de su época y lugar, dieron origen a esos hechos, con lo que deja sentado su esencia eminentemente social y humana.

Finalmente reforzando nuestra idea expuesta al principio de la concatenación e interdependencia que el progreso ha establecido entre las ciencias, señalemos, por ejemplo, que los conceptos físico-matemáticos de infinito, antimateria y muchos otros análogos, tienen en sí mucho de elaboración filosófica, con lo que observamos que incluso ciencias que hemos clasificado en lugares tan contrapuestos tienen también interesantes puntos de contacto.

SITUACION DE LA MEDICINA COMO CIENCIA

Entre las ciencias que estudian al hombre es inconcebible, a la luz de nuestros conocimientos actua-

les, pasar por alto las sutiles interdependencias entre lo somático y lo psíquico, y la influencia que en el hombre tiene su propia obra y el entorno de la sociedad que lo rodea.

Es insuficiente, pues, una idea de la medicina como pura ciencia de la naturaleza, y la psicología tomará cada vez más un lugar preeminente en este siglo entre las fuentes del conocimiento médico.

A, la consideración de la enfermedad seguirá ahora la consideración del enfermo visto con un criterio personalista, como ser inteligente dotado de intenciones, ya que en la enfermedad no son ajenos los factores que constituyen el entorno humano.

Por otro lado, la Medicina puede ahora cumplir su tradicional vocación social al ampliar sus posibilidades de actuación a la luz de los modernos conocimientos y medios, contando con la concienciación plena de un sustrato de la opinión.

Finalmente, la Medicina incorpora a la Física como fuente de conocimientos al establecerse la estrecha interrelación entre Física y Biología.

Vemos pues, resumiendo, que la Medicina es tributaria tanto de las ciencias de la naturaleza como de las del espíritu, y la Medicina como ciencia es el conjunto de conocimientos que el médico debe poseer para su ejercicio como tal, con plena conciencia de su posición y responsabilidad.

SITUACION DE LA TERAPEUTICA EN LA MEDICINA

El origen de casi todas las técnicas terapéuticas es generalmente empírico, pero una gran parte de ellas están fundamentadas en construcciones científicas previas.

La medicina y la terapéutica que ejercemos tienen igualmente fundamento en la actitud del hombre moderno frente a la naturaleza. El terapeuta antiguo era un servidor del arte y de la naturaleza, y el proceso curativo tenía su centro en la tendencia de la naturaleza a restaurar el orden perdido. Paralela con la renovación del criterio que el hombre adopta ante la naturaleza, se va a manifestar sucesivamente la evolución de la terapéutica en diversas etapas.

Constitutivamente operan en el médico unos supuestos para ejercitar su ayuda al enfermo. Tales son: su vocación de ayuda, el supuesto de su posibilidad de acción, el bagaje científico que fundamenta su «saber hacer» ante el enfermo, el conocimiento del enfermo para llegar a un estado de mutua confianza, indispensable para la eficacia terapéutica. En rigor el acto médico es, por su esencia misma, un acto eminentemente social.

La evolución de la medicina y del concepto de enfermedad ha entrañado una evolución en la concepción y alcance de la terapéutica. La integración del enfermo en tres planos que atañen al individuo (nivel

físico, vital y personal) más otro que los envuelve, el plano social, han sido adquisiciones sucesivas que han impuesto nuevas fuentes de conocimientos y han requerido distintos puntos de vista terapéuticos.

Cada conquista se ha hecho incorporando el nuevo enfoque terapéutico en los ya existentes. Son distintos momentos que se integran para lograr la reinstalación del hombre en su individualidad y su reconducción a la vida social.

Clásicamente viene considerándose que el terapeuta cuenta con tres órdenes de recursos para llevar a cabo su labor: los procesos naturales de defensa y curación, la intervención activa del médico utilizando los remedios con que cuenta y la cooperación de la personalidad psíquica del enfermo.

Tratar es, etimológicamente, conducir al enfermo hacia un equilibrio estructural, funcional y psíquico que con la enfermedad había perdido. Es una reintegración de la capacidad de despliegue de todas sus posibilidades.

Históricamente se ha venido admitiendo, y nos parece acertado, una tipificación del tratamiento en cuanto a su alcance, de este modo: sintomático, patogénico, fisiopatológico, etiológico y nosológico. La clasificación hipocrática de la terapéutica se ha dado clásicamente por válida, y aún hoy día creemos es digna de igual aceptación, considerando algunas precisiones emanadas de

las nuevas concepciones terapéuticas que el progreso ha impuesto.

Terapéutica higiénica. — Se refiere al empleo terapéutico de los agentes naturales, y donde por extensión podemos incluir los agentes físicos.

Terapéutica quirúrgica. — Se refiere al empleo terapéutico de técnicas manuales con ayuda de instrumental adecuado.

Terapéutica farmacológica. — Se refiere al empleo terapéutico de remedios químicos fabricados por el hombre.

A esta clasificación tradicional podríamos añadir una *Terapéutica biológica*, referente al empleo de propiedades biológicas con fines terapéuticos, y la *Psicoterapia*, que emplea la influencia en las facultades psíquicas con aquel fin.

SITUACION DE LA TERAPEUTICA FISICA

La *Terapéutica* puede diversificarse según la naturaleza del agente utilizado, y ya desde los tiempos hipocráticos se empleó este criterio para elaborar la clasificación de la *Terapéutica*.

La *Terapéutica Física* sería, pues, una de esas partes, la que maneja agentes de naturaleza específicamente física y cuyo modo de actuación está de acuerdo con las leyes de la Física.

Es preciso definir las relaciones reales entre Física y Biología, para hacer luego lo propio con Física y

Medicina, como un caso concreto de lo anterior. Sólo entonces podremos establecer debidamente la relación entre *Medicina Física* y *Terapéutica Física* y evitaremos el posible confucionismo a que pudiera inducirnos el uso indiscriminado de ambos términos.

Para explicarnos el origen de la materia y de la energía que los procesos biológicos requieren hemos tenido que recurrir a la Física. El propio fenómeno biológico exige y tiene en la mayor parte de los casos una explicación física, ya que el ser vivo está compuesto de materia, que representa una condición de su existencia, y la materia interviene en los fenómenos vitales.

La moderna *Biofísica* es una ciencia intermediaria que se ocupa de estudiar las relaciones entre Física y Biología, que utiliza y adopta las técnicas físicas para los estudios biológicos y estudia el efecto de los fenómenos físicos ambientales en la materia viva.

La *Biofísica* utiliza al máximo los modelos físicos, las hipótesis científicas y los procedimientos de instrumentación de la Física, aunque teniendo presente que en la investigación biológica no siempre nos es dado actuar con el rigor y precisión propios de las ciencias exactas.

Las relaciones entre Física y Medicina constituyen una parte concreta de las relaciones existentes entre Física y Biología. El uso ha refrendado las denominaciones de *Física Médica* y *Medicina Física*, en-

tre las cuales podemos distinguir algún matiz.

El contenido de la Física Médica podríamos diferenciarlo en: utilización de las técnicas de la Física para el estudio de los problemas médicos, creación y utilización de dispositivos físicos en Medicina, explicación física de los fenómenos fisiológicamente humanos, y conocimiento de los efectos fisiológicos que determinan en el organismo humano los agentes físicos.

Subsidiariamente dentro de este significado amplio, podríamos considerar la Medicina Física como una parte de la Medicina que utiliza los agentes físicos para el diagnóstico y tratamiento. No se ocupa de estudiar los aspectos físicos de los fenómenos biológicos, sino puramente de diagnosticar y curar con agentes físicos.

Entonces es fácil advertir que la relación entre Terapéutica Física y Medicina Física es muy sencilla: la primera es parte de la segunda. Bajo este punto de vista podemos definirla como la parte de la Medicina que utiliza los agentes físicos para el tratamiento de las enfermedades.

EL CONCEPTO DOCTRINAL DE LA TERAPEUTICA FISICA

En los primeros tiempos la Terapéutica fue puramente física, pues no podía ser de otro modo, ya que el hombre primitivo hubo de echar mano simplemente de los agentes que estaban a su alcance, y éstos

eran únicamente los agentes físicos. No tenemos noticias escritas de los medios terapéuticos de la prehistoria, y por tanto hemos de orientarnos sólo a través de pinturas primitivas y utensilios hallados en cuevas y tumbas, pero es evidente que el régimen de comidas y los agentes naturales como el aire, el sol, el calor, el agua, etc., pudieron constituir la base de una terapéutica empírica instintiva. Por ello nos es dado afirmar que en su antiquísimo origen la Terapéutica fue esencialmente física.

La Terapéutica Física, así considerada, aparece tan antigua como el hombre, y en los albores de la humanidad representó un medio más de defensa y de lucha por la supervivencia.

La Medicina, que es el estudio y conocimiento de las enfermedades, debió surgir mucho más tarde, ligada estrechamente con los primeros signos de civilización.

En efecto, la Terapéutica tiene su justificación en la necesidad innata del hombre de aliviarse de sus sufrimientos, en tanto que la Medicina nace del ansia de perfeccionamiento del hombre al preguntarse con espíritu crítico de dónde y por qué causas aparecen esos sufrimientos.

Así pues, podemos decir que la Terapéutica es un movimiento vital que nace por y para el hombre y su historia es la de la humanidad, en tanto que la Medicina es un movimiento intelectual que nace del espíritu de perfección del hombre, y su historia es la de la civilización

A aquella terapéutica primitiva puede englobársela en el concepto del «naturalismo» de Pericles, que después recogería Hipócrates. De la segunda parte de su definición de la Medicina podemos extraer una que conviene a la Terapéutica Física: «Medicina est ars curandi que via curat sua sponte natura».

Con el paso del tiempo y los progresos del conocimiento los remedios se fueron complicando y la Terapéutica comenzó a incorporar otros ya no exclusivamente físicos.

La Terapéutica Física, por su parte, deja de ser exclusivamente empírica con los primeros atisbos científicos de la Medicina Física. Aparecen éstos con la yatroquímica de Le Boe y sus precursores (Paracelso en particular), y más tarde con la yatomecánica patrocinada por los discípulos de Galileo.

La Medicina pasó entonces por una fase en que la Física sirvió a la Terapéutica con el descubrimiento de una serie de aparatos e instrumentos.

Los fundamentos de la Terapéutica Física están constituidos intrínsecamente por leyes de carácter general que dirigen el procedimiento terapéutico. Aceptando el criterio de la inespecificidad del efecto primario de las distintas formas físicas de la energía, podemos clasificar la Terapéutica Física dentro del grupo de las «terapéuticas estimulantes no específicas».

Todo acto terapéutico consciente se deriva de un pensamiento previo,

o sea, el esbozo mental de una teoría, que consecuentemente debe confirmarse con la experiencia para su prosecución y posible perfeccionamiento en caso de mostrarse beneficiosa, o su abandono en caso contrario.

La Terapéutica Física en los tiempos actuales ha venido a darle a la Terapéutica gran parte de su auténtico carácter científico, y ha zanjado definitivamente en este sentido el viejo debate sobre si la Terapéutica era una ciencia o un arte.

Actualmente, tanto en el aspecto teórico como en el de la experimentación, podemos aseverar que la Biología cuántica ha venido a establecer el puente entre la Física y la Biología, multiplicándose las correlaciones entre ambas, con lo que no hay duda de que también la Medicina ha recibido la piedra angular de una fundamentación teórica.

La Medicina Física deja de ser ya una formulación empírica para pasar a ser un concepto universal. Los métodos terapéuticos naturales y físicos han pasado a ocuparse de problemas parciales de la Medicina.

Los servicios de la Terapéutica Física son requeridos hoy día como factores coadyuvantes, cuando no fundamentales, del tratamiento médico, haciéndose indispensables en la práctica clínica.

ESBOZO HISTORICO

La Terapéutica Física ha tenido una evolución en el tiempo paralela

a la de la Terapéutica en general, pues todas las tendencias de la misma han influido poco o mucho, introduciendo un mayor carácter científico en el conjunto y abriéndose nuevos horizontes, lo cual, junto con el descubrimiento de nuevos agentes, ha contribuido a prefigurar la moderna Terapéutica Física.

Ya hemos señalado que la utilización terapéutica de los agentes físicos naturales es tan antigua como el hombre mismo, el cual seguramente comenzó su aplicación con un criterio puramente intuitivo.

La terapéutica del movimiento, o sea, la cura compuesta de movimientos activos, pasivos y comunicados, el masaje y la gimnasia médica, se encuentra ya descrita con rigor en textos chinos de dos mil años antes de Cristo.

La fisioterapia en conjunto llega en su primera etapa a su máximo esplendor en la época clásica grecorromana, sobre todo en lo que se refiere a las prácticas y aplicaciones terapéuticas de los agentes naturales.

La helioterapia es tal vez la técnica terapéutica más antigua de todas, siendo utilizada por todos los pueblos primitivos de modo empírico. Los griegos fueron quienes señalaron con más rigor el concepto de cura higiénica solar, con el complemento de la gimnasia, en la que los ejercicios se realizaban con el cuerpo desnudo al sol.

En Roma la institución de las termas gozó de universal renombre y

adhesión a todos los niveles sociales. Allá se utilizaban todos los agentes higiénicos y se practicaban conjuntamente la helioterapia, la kinesiaterapia, la hidroterapia y la neumoterapia.

Paralelamente con las aplicaciones terapéuticas del agua se desarrollaron las del calor y del frío aprovechando la temperatura de las aguas. La terapéutica inhalatoria y la disolución de sustancias medicamentosas en los baños fueron también conocidas y practicadas.

Con toda razón Plinio escribió que en seiscientos años los romanos no conocieron otras medicinas que sus baños.

Tras la época de oscurantismo medioeval, con el Renacimiento, la Medicina, al igual que toda la cultura de su tiempo, se nos presenta renovada.

Aparecen los grandes sistemas médicos con sus bases éticas, doctrinales y científicas, en las que ya apuntan las primeras ideas asistenciales.

Por otra parte, la Física se va desarrollando en la creación del cuerpo doctrinal que se ha denominado física clásica. Posteriormente, la extraordinaria floración de físicos en los primeros años del siglo XIX culminó con la aparición en sus postimerías de los elementos precisos para que podamos hablar con propiedad de una física nueva: el descubrimiento de los rayos X y de la radioactividad.

La Terapéutica Física recibió un

gran impulso en su desarrollo con los avances de la Física en el primer cuarto del siglo pasado, aparte de la revaloración de los agentes anti-guios, abordados ahora con un criterio científico.

Con el establecimiento del cuerpo de doctrina del electromagnetismo nació un nuevo e importante capítulo de la especialidad: la electrología, que fue ampliada y enriquecida con las tendencias fisiológicas desarrolladas en el siglo XIX, finalizando con los trabajos sobre el poder diatérmico de la alta frecuencia y sus múltiples aplicaciones terapéuticas.

Entre las grandes figuras de la electrología, después de los precursores Kratzenstein y Worcester, podemos recordar las aportaciones de Duchenne, Du Bois Raymond, Lapique, Bourguignon, Erb, D'Arsonval, culminando con la figura de Bergonier, que fue el primer profesor de clínica electrología.

A principios del siglo XX los principios incontrovertibles de la física clásica comienzan a ser revisados, operándose el gran salto precisamente cuando Planck expone la teoría cuántica y define su constante universal.

La Era actual de la Terapéutica Física, espléndida de realizaciones y posibilidades, se abre con los grandes descubrimientos físicos que actualmente constituyen el más importante capítulo de la especialidad: los de Roentgen, Becquerel y Curie, con las precisiones complementarias

de Rutherford, Moseley, Compton y otros.

Por otra parte tenemos el despliegue de actividades clínico-terapéuticas en relación con la rehabilitación, readaptación y terapéutica ocupacional que nos descubre la importancia creciente adquirida por esta faceta de la especialidad.

Ahora bien, el capítulo que nos ha de merecer hoy día mayor consideración es el de las radiaciones ionizantes y su aplicación en Medicina. Sólo pensando en el advenimiento y difusión de los isótopos radioactivos artificiales se justifica la importancia que en su progreso y evolución ha adquirido nuestro concepto científico médico.

La etapa caracterizada por nuevas orientaciones biológicas encaminadas a comprender los efectos biológicos y terapéuticos, presididas por una orientación experimental, ha sido culminada por el progreso técnico en la construcción de aparatos cada vez más perfectos que han hecho conmovir las bases de todas las ideas al respecto, haciendo realidad las previsiones que en su tiempo se creyeron más utópicas con la aplicación de la alta energía.

CLASIFICACION DE LA TERAPEUTICA FISICA

El conocimiento y dominio de la Terapéutica Física, como el de cualquier otra disciplina, exige una correcta sistematización de la misma,

y ésta sólo puede venir dada a través de una buena clasificación de las distintas materias que la integran; con mayor motivo dada la complejidad y amplitud de la Terapéutica Física. Al igual que decíamos al referirnos a las ciencias en general, son múltiples las clasificaciones que se han propuesto, todas ellas con sus ventajas y sus inconvenientes.

Se pueden aducir clasificaciones «cronológicas» por la antigüedad de aplicación de los distintos agentes; con arreglo a la energía de los agentes empleados, ya que es sabido que la energía absorbida por el ser vivo es en realidad la que produce el efecto biológico y por tanto el terapéutico; clasificación en cuanto a la acción terapéutica general de sus agentes, que resulta de hecho muy práctica a la hora de sentar indicaciones clínicas; ateniéndose a sus niveles de acción, comenzando por los niveles submicroscópicos subatómicos hasta llegar al nivel orgánico y sistémico macroscópico, y muchos otros criterios serían igualmente válidos.

Por nuestra parte nos inclinamos por una clasificación que agrupa sus conocimientos esenciales considerando los distintos mecanismos de acción (mecánicas, térmicas, electro-líticas, fotomoleculares y físico-químicas) que debemos al profesor Carrulla Riera, insigne pionero de la Terapéutica Física en España y maestro de una amplia generación de radioterapeutas, entre la que nos honramos en contarnos.

El contenido de los distintos apartados, sistematizados con una orientación físico-biológica, debe establecerse de acuerdo con la relativa importancia que tienen en la terapéutica los distintos agentes físicos.

Los agentes empleados son aquellos que actuando a nivel físico producen determinadas respuestas biológicas particulares y definidas.

Podemos separarlos en dos grupos amplios: en primer lugar aquellos agentes y medios físicos que hoy día constituyen el capítulo de más inmediata trascendencia terapéutica, el de las radiaciones ionizantes y las comprendidas en el espectro de la energía radiante; en segundo lugar englobamos aquellos agentes y medios físicos que podríamos considerar más elementales, pero que constituyen otro capítulo no menos importante de nuestra disciplina.

Podemos distinguir en éste varios apartados de acuerdo con el estado presente y las necesidades de la Medicina: hidroterapia, climatoterapia, kinesiología, termoterapia y electroterapia.

Pese a abarcar este segundo capítulo una variedad mucho mayor de agentes terapéuticos, es obvio que es el primero el que constituye forzosamente la parte más extensa de la especialidad, tanto por la complejidad de sus fundamentos y técnicas como por el interés y trascendencia de sus indicaciones y resultados.

En la ponderación de los diferentes agentes físicos debe tenerse siem-

pre presente el hecho biofísico, es decir, la inicial interacción entre el agente terapéutico y la materia-organismo, analizando la reacción biológica condicionada, local o general.

Esta movilización, en numerosos casos, llegará a modular la reaccionalidad específica condicionada por el agente físico, o sea, su actuación terapéutica, considerando además que el estado general del enfermo también mediatizará nuestra actuación en este sentido.

RELACION DE LA TERAPEUTICA FISICA CON LAS CIENCIAS

Nos hemos referido ya en términos generales a la situación de la Medicina dentro de las ciencias y a la de la Terapéutica Física dentro de la Medicina. Podemos concretar esa visión de conjunto profundizando un poco más en las implicaciones de la propia Terapéutica Física con las demás ciencias.

La relación directa con las Matemáticas se hace patente en los problemas de centraje del enfermo, determinación de los campos a irradiar y el volumen blanco y el cálculo de la dosimetría, problemas todos ellos dependientes de formulaciones matemáticas.

El moderno empleo de los ordenadores en dosimetría, además de reforzar la relación entre ambas ciencias, ha venido a vincular la Terapéutica Física a la matemática que podríamos llamar «técnica».

La Terapéutica Física está igualmente relacionada en forma muy estrecha con las ciencias de la naturaleza (Física, Química y Biología).

En efecto, si consideramos que la aplicación terapéutica de los agentes físicos se basa en la energía transmitida por éstos a los organismos con todas las transformaciones a que da lugar, básicamente deberemos tener un conocimiento claro de esas formas de energía que utilizamos.

La absorción de energía, pues, comienza por un proceso puramente físico considerado al nivel estructural más elemental, el nivel atómico. A medida que estudiamos la repercusión de esta liberación de energía en niveles más complejos (molecular, celular, tisular, etc.), deberemos considerar nuevos aspectos como son el químico, el bioquímico, el citológico, el histológico, el orgánico, ya que en cada uno de estos niveles la energía absorbida se traduce por manifestaciones distintas. Cuando nos referimos a sustratos biológicos, el efecto de la radiación no puede juzgarse aplicando previsiones puramente físicas, ya que pequeñas variaciones en los sistemas bioquímicos tienen consecuencias morfológicas o funcionales que desproporcionan la relación causa-efecto propias de los patrones útiles para el estudio de la materia inerte.

La Radiobiología general recoge las teorías fundamentales que intentan explicar la acción de las radiaciones sobre los sistemas biológicos,

teorías fundadas sobre los estudios físicos, biológicos y clínicos que, unificados en una teoría de acción de la radiación, sirven como base para la comprensión de los fenómenos observables.

Finalmente observemos la relación de la Terapéutica Física con las ciencias de la especie humana, en su doble faceta individual y colectiva. La interdependencia con la Antropología y Medicina quedó claramente manifiesta al referirnos a la situación de la Terapéutica Física dentro de la Medicina.

La inserción dentro del devenir histórico queda patente por el enriquecimiento progresivo de sus saberes con la incorporación de sucesivos adelantos físicos y técnicos, la elaboración de nuevas teorías empíricas y experimentales y la participación en nuevas escuelas del pensamiento.

La relación de la Terapéutica Física con el hombre y toda su problemática personal y social nace de la moderna consideración de la Medicina y de toda la práctica médica, que sustituye el concepto «enfermedad» por el concepto «enfermo». En esta precisión, que no es de detalle, reside el valor que da a la Terapéutica Física su verdadera dimensión humana y la deslinda de una actuación científica de laboratorio; por esta razón, pese al gran despliegue de medios técnicos e instrumentales que la acompañan en la actualidad, dista mucho de ser «desnuda técnica».

Siguiendo la lúcida exposición del recordado profesor Piulachs, consideramos que el hombre se manifiesta conjuntamente en tres niveles de actuación: esfera somática, esfera psíquica y esfera social, que no necesitan mejor definición, las cuales a su vez configuran la realidad subjetiva del mundo trascendente del individuo en sus vertientes filosófica y religiosa.

Y a ese individuo, así en conjunto, es al que debe servir la Terapéutica Física, puesto que es Medicina.

USOS DE LA TERAPEUTICA FISICA EN MEDICINA

De la extensión de la Terapéutica Física podemos deducir que sus usos en Medicina son múltiples y variados, en favor de lo cual se halla el carácter inespecífico general de buena parte de los agentes físicos.

Sin embargo, en la actualidad, dos son los puntos claves en los que se polariza la función asistencial de la Terapéutica Física: Rehabilitación y Cancerología.

Entendemos por rehabilitación, en un sentido amplio, la recuperación de los enfermos para las funciones de su vida normal, con el máximo aprovechamiento de sus facultades, entendida esta recuperación en un plano mecánico, fisiológico, psicológico y social. El concepto moderno de la Medicina asistencial ha dado el impulso definitivo a la Rehabilitación como paso fundamental de la Terapéutica.

Los agentes físicos pueden beneficiar extraordinariamente la rehabilitación de cuatro grandes grupos de enfermos: neurológicos, traumatizados, reumáticos y oncológicos.

Las vertientes generales en que puede actuar la Terapéutica Física podemos esquematizarlas en el tratamiento de las parálisis, alivio del dolor y recuperación funcional por medio de la movilización activa y pasiva y la mecanoterapia.

En Cancerología las radiaciones ionizantes pueden aplicarse a una triple finalidad:

Terapéutica radical, en que los agentes físicos son empleados con finalidad curativa (cánceres de piel y de matriz).

Terapéutica coadyuvante, en que los agentes físicos se combinan con otra terapéutica, bien sea quirúrgica (cáncer de mama) o quimioterapia (enfermedad de Hodgkin, leucemia, cáncer de ovario).

A éstas podríamos añadir la terapéutica paliativa, en que no se aplica a la curación, pero sí puede aliviar los padecimientos del enfermo y resolver las complicaciones intercurrentes que puedan asociarse a la evolución de la enfermedad neoplásica. Con esta finalidad la Terapéutica Física tiene un campo muy amplio.

PROYECCION UNIVERSITARIA DE LA TERAPEUTICA FISICA

En diversas Universidades europeas (París, Londres, Berlín) la Te-

rapéutica Física fue considerada casi desde sus inicios dentro del círculo universitario de Licenciatura.

En enero de 1948 la especialidad adquiere una proyección universitaria en España con la creación de la primera Cátedra de Terapéutica Física, con sede en Barcelona, que ocupó el profesor Carulla Riera.

Esta incorporación a la vida universitaria acaba de dar la más exacta dimensión de la Terapéutica Física como ciencia.

A este respecto debemos recordar que una de las funciones clásicamente reconocidas como propias de la Universidad es la función científica, es decir, el desarrollo de la metodología investigadora y el estímulo a la labor de investigación de los universitarios.

La Terapéutica Física se muestra en la Universidad como ciencia experimental con la elaboración de un método de investigación que se refiere a una doble vertiente física y biológica, con la experimentación de las interacciones de los agentes físicos con los tejidos y organismo biológico y las respuestas generadas en éstos.

Los múltiples agentes terapéuticos que componen la práctica de esta disciplina y todas las consideraciones que su empleo conlleva hacen su contenido amplísimo, el cual viene incrementado por el conocimiento imprescindible de los límites de lo normal y lo patológico,

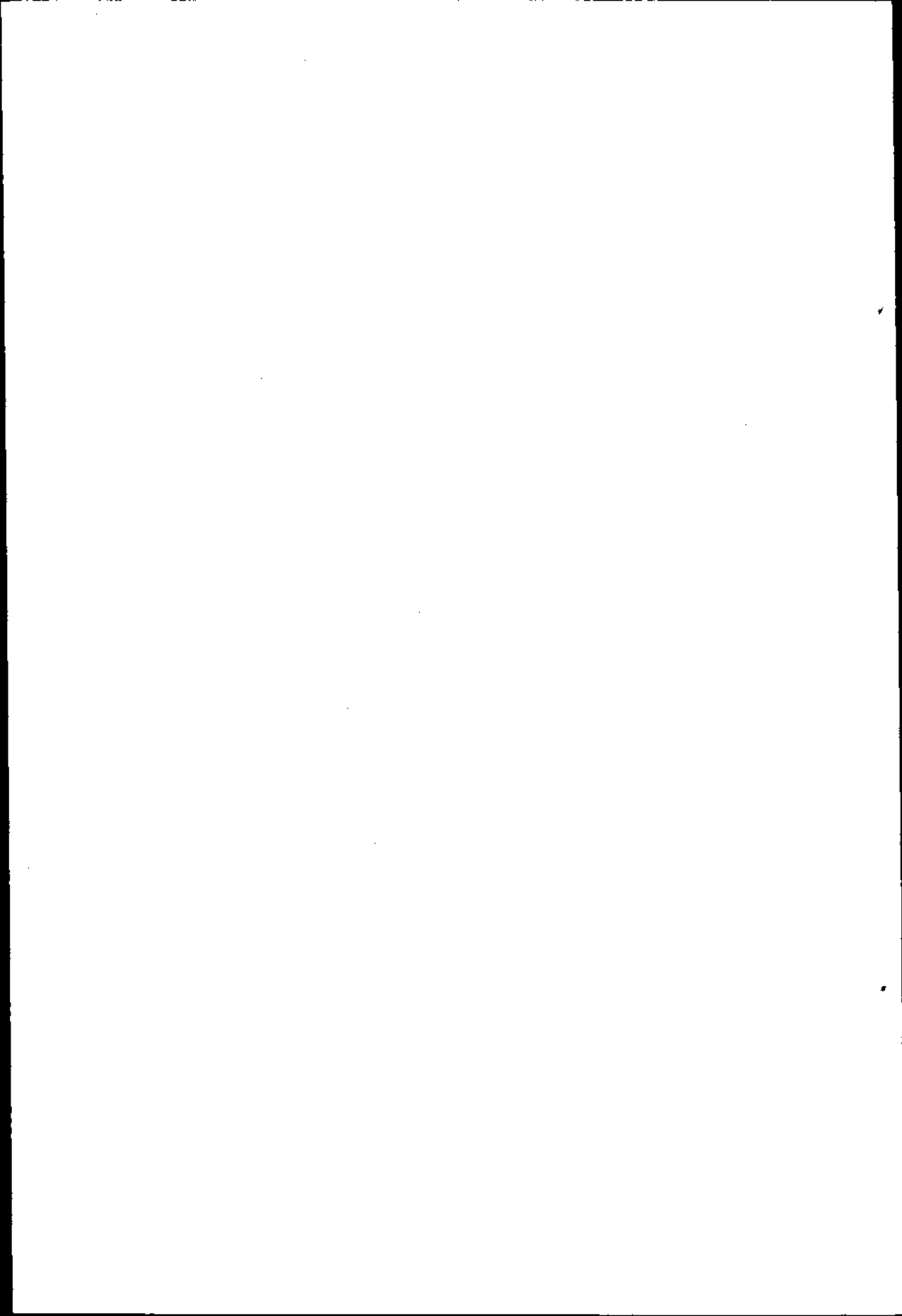
puesto que ello es indispensable para un uso correcto de la terapéutica.

Como especialidad práctica profesional tal volumen sólo podría dominarse de forma muy sucinta, por este motivo, así como por razones de vocación personal, se acostumbra a subespecializarse ya desde el principio, aunque esta realidad práctica no prejuzgue que no existan en su esencia y fundamentos unos principios comunes indispensables a todos los apartados de la Terapéutica Física.

Teniendo en cuenta que en esta especialidad tratamos de todo el or-

ganismo, puesto que sus indicaciones no se limitan a órganos o sistemas concretos o a un grupo específico de afecciones, deducimos fácilmente que el correcto conocimiento de la Terapéutica Física presupone el conocimiento de la Medicina en su sentido más amplio.

Por tanto, si bien en su faceta asistencial se hace imprescindible la especialización y aún la superespecialización, en su vertiente científica y docente la especialidad considerada en su conjunto se integra en un todo armónico que constituye un cuerpo doctrinal en el ámbito universitario.



LA CAPACIDAD DE LAS BACTERIAS PARA PRODUCIR CRISTALES SU POSIBLE REPERCUSION EN CLINICA *

Prof. E. BOQUET JIMENEZ

(de Barcelona)

Si llego a abusar, queridos consocios, de lo grato que resulta presentar a invitados, excúsenme sinceramente. Porque, fortuitamente, el celo o la diligencia ligados a una función secretarial nada adjetiva, decide u obliga a mostrarse un tanto ubicuo.

Y como la resolución de brindar el uso de nuestra tribuna de siglos a los jóvenes y a las jóvenes universitarios constituye un deseo y una necesidad táctica, suelo excederme en el cumplimiento de un deber.

Los senectos nos hallamos a gusto aquí —más de una vez lo he afirmado— pero sin restringir el usufructo científico de los tradicionales sillones y del atril a los Miembros de la Corporación, en especial los jubilados de la Administración.

Hoy nos visita —requerido por mí— un profesor, catedrático interino, de la Facultad de Farmacia, agregado al Departamento de Microbiología, muy unido de tiempo éste a nosotros. El doctor Boquet lo regenta actualmente con pleno acierto.

Se dedica, por sus investigaciones, a cuestiones bromatológicas y sanitarias relacionadas con la Medicina. En el lenguaje estatuario que empleamos ocasionalmente es un «afín» de los sanitarios médicos.

Ha viajado para ampliar conocimientos y a efectos culturales lo que le han permitido sus 31 años de vida. Y en los Centros de Inglaterra, justamente, se le distingue.

Ha publicado trabajos de investigación, en su especialidad docente y de actividades, muy bien calificados.

En Manresa ha realizado una labor, de trascendencia sanitaria, en su buen Hospital, que domina una extensa zona, la del epicentro catalán en uno de sus aspectos.

Va a disertar sobre una posible etiopatogenia de la litiasis urinaria y sobre el agobiante hospitalismo infeccioso. A mi juicio, con rigor y eventual significación clínica.

Y nada más por ahora. Esperemos la discusión. Por lo que de autorizarlo el Presidente, use ya el profesor Boquet Jiménez de la palabra.

B. RODRIGUEZ ARIAS

Gastrosorb®

Antiácido-gastroprotector

actúa de forma **directa y rápida** para desarrollar su poder de protección.

Composición

Por comprimido masticable:

Beta-glicirretato de aluminio 50 mg
Hidróxido de aluminio, gel seco 175 mg
Trisilicato magnésico 350 mg

Indicaciones

Hiperclorhidria, gastralgias y pirosis.
Gastritis; úlceras gástricas, úlceras duodenales,
gastritis y úlceras de etiología yntrogénica.

Dosis

1 a 2 comprimidos, a tomar masticarlos en el intervalo entre las principales comidas (hora y media después de cada comida), según la gravedad de la dolencia o la magnitud de los síntomas.

Contraindicaciones

No se conocen.

Incompatibilidades

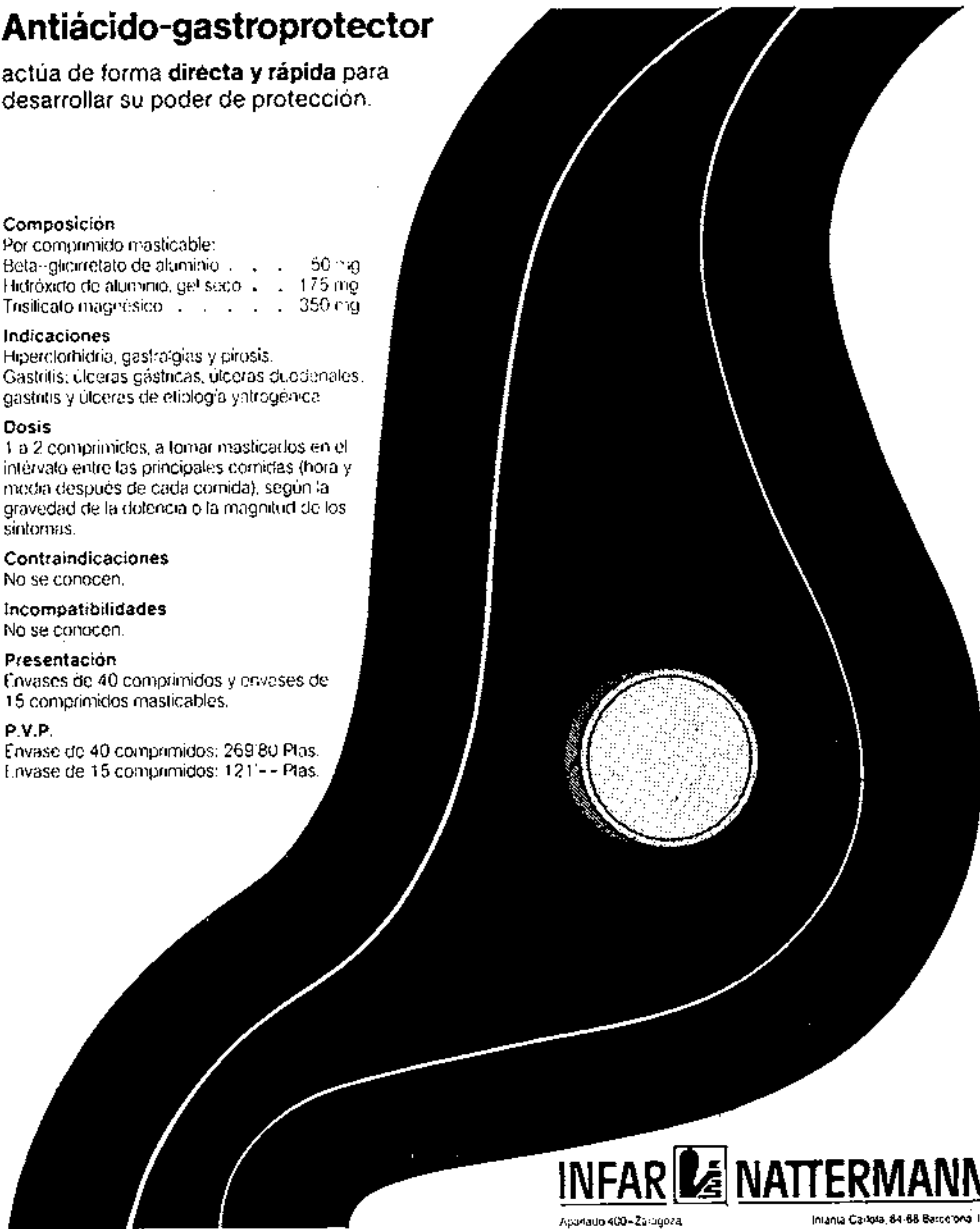
No se conocen.

Presentación

Envases de 40 comprimidos y envases de 15 comprimidos masticables.

P.V.P.

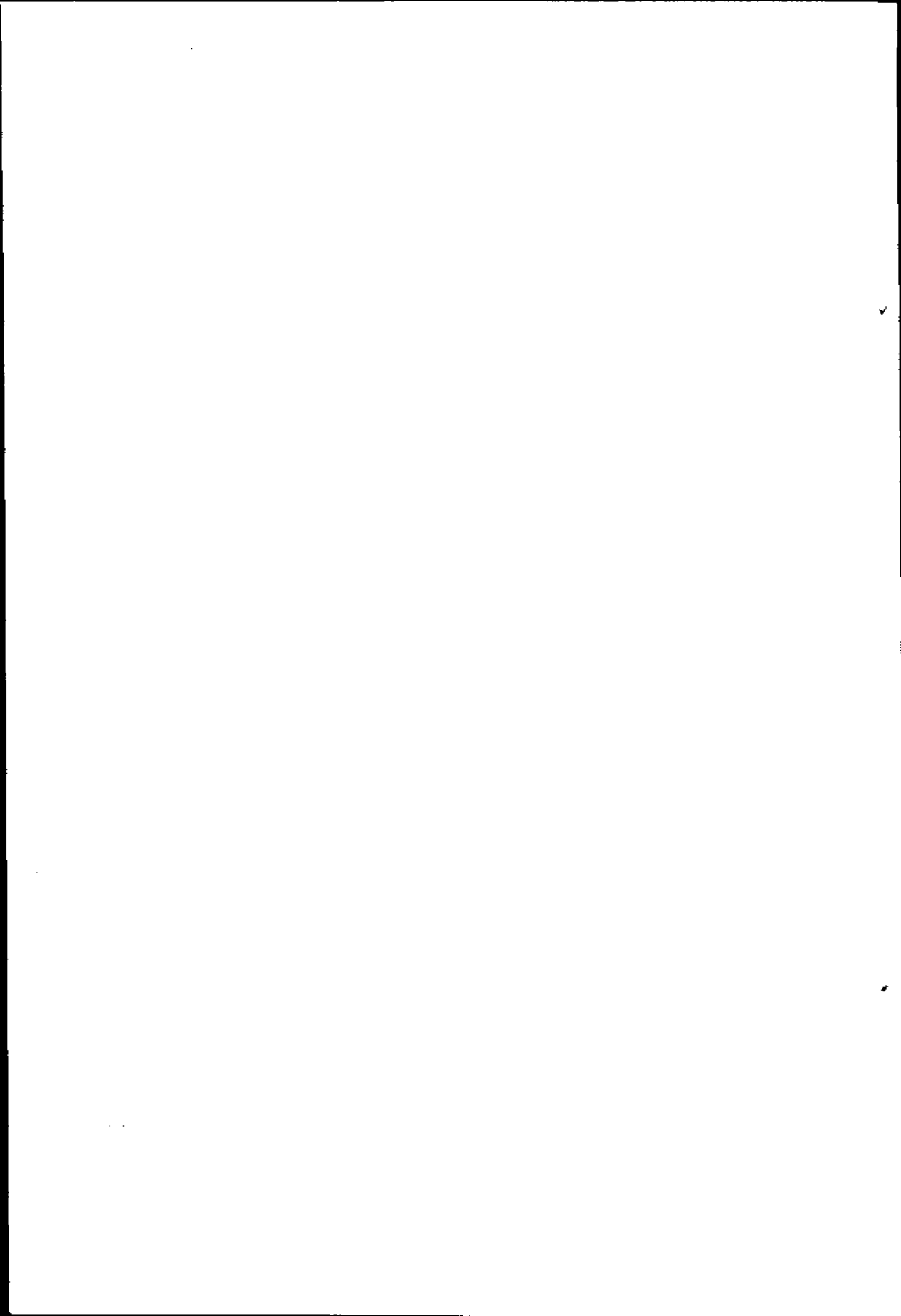
Envase de 40 comprimidos: 269,80 Ptas.
Envase de 15 comprimidos: 121,-- Ptas.



INFAR  NATTERMANN

Aparato 400 - Zaragoza

Infanta Catala, 84-88 Barcelona 15



Las siembras se realizaron mediante espátula de Digrafsky a partir de diluciones del suelo. El medio que mejores resultados nos dio fue el B-4, en el cual pudimos aislar 215 cepas de microorganismos productores de cristales. En el «screening» clasificatorio de dichas cepas, se comprobó que pertenecían a un amplio grupo, compuesto por 22 especies distintas.

AZOTOBACTER CHROOCOCCUM
 ARTHROBACTER GLOBIFORMIS
 BACILLUS CEREUS
 BACILLUS FIRMUS
 BACILLUS GLOBIGII
 BACILLUS LENTUS
 BACILLUS PUMILLUS
 BACILLUS MEGATERIUM
 BACILLUS SUBTILIS
 LACTOBACILLUS BULGARICUS
 CITROBACTER sp.
 ENTEROBACTER AEROGENES
 ENTEROBACTER CLOACAE
 ESCHERICHIA COLI

En el medio B-4 todos los gérmenes citados poseían la capacidad de producir cristales, los cuales, fueron identificados en un principio mediante procedimientos físico-químicos: solubilidad, desprendimiento de dióxido de carbono con ácido clorhídrico diluido, espectrofotometría de I.R., y por procedimientos geológicos (reacción de Meingen) y microscopio petrográfico, resultando ser de carbonato de calcio. Se corroboró esta opinión por difracción

Al observar esta capacidad común, que poseía un grupo tan heterogéneo de bacterias, empezamos a preguntarnos si el fenómeno no sería más general de lo que creíamos; entonces inoculamos por el método de siembra masiva los siguientes microorganismos de la colección de nuestro laboratorio de la Facultad de Farmacia:

KLEBSIELLA PNEUMONIAE
 PROTEUS MIRABILIS
 PROTEUS MORGANII
 PROTEUS RETTGERI
 PROTEUS VULGARIS
 PSEUDOMONAS AERUGINOSA
 SERRATIA MARCESCENS
 SHIGELIA FLEXNERI
 SHIGELLA SONNEI
 SARCINA LUTEA
 STAPHYLOCOCCUS AUREUS
 STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS
 STREPTOCOCCUS FAECALIS

de rayos X, en un aparato Philips PW 1010 con contador de centelleo, equipado con sistema de discriminación de altura de impulsos, con anticátodo de cobre y filtro de níquel, operando a 28 mA y 34 Kv. El diagrama usado fue el de polvo cristalino. Como se ha citado, los cristales resultaron ser de carbonato de calcio de tipo calcita.^{2, 3, 4, 5}

Ahora bien, ¿cuál es el proceso por el cual se producen estas formas cristalinas? En un principio sospe-

chamos que los cristales procedían de la transformación de un sustrato, el cual, si continuamos ciñéndonos al medio B-4, sería el acetato cálcico, hipótesis que pronto vimos que no era cierta, pues usando otras sales cálcicas también se producían.

Actualmente creemos que se originan por el siguiente mecanismo: el dióxido de carbono procedente del metabolismo bacteriano, junto con las moléculas de agua del medio de cultivo a pH algo alcalino, formará carbonato, el cual, con iones calcio dará carbonato de calcio.

De igual modo, si sustituimos el ión calcio por cualquier otro ión alcalinotérreo, podemos llegar a obtener sus correspondientes carbonatos, siempre que éstos sean insolubles. Así hemos obtenido cristales de Estroncianita^{2,3} en el medio B-19. Lo que no se ha podido obtener es Carbonato de Bario, pues probablemente debido a pequeñas impurezas en azufre que contiene alguno de los componentes del medio, siempre se produce Sulfato de Bario.

Esta experiencia que podemos denominar geológica, nos encaminó a considerar que algo análogo podía suceder en algunos lugares del cuerpo humano, siempre que existieran las condiciones oportunas para ello.

Preparamos un nuevo medio de cultivo,⁴ el B-0 usando orina esterilizada por filtración, adicionada de una pequeña cantidad de acetato de calcio, hidróxido sódico para establecer un pH superior a la neutra-

lidad y agar purificado Difco. Sobre él se inocularon de forma masiva, enterobacteriáceas aisladas de orinas de diversas procedencias.

A los pocos días de incubación, en la mayoría de los cultivos podía observarse microscópicamente unos pequeños cristales intra y extracoloniales que aumentaban de tamaño con el tiempo.

Según el Dr. Puigvert,¹⁵ la litogénesis se produce en aquellos lugares donde el líquido que va filtrando queda remansado y no fluye con la rapidez normal. Allí se va formando el microlito que después se transformará en placa de Randall y posteriormente en cálculo o «piedra».

Si en el lugar donde se produce la disminución del flujo del líquido orgánico, se acantona un determinado grupo de bacterias —en caso de que haya iones calcio y una reacción algo alcalina—, se puede producir un fenómeno análogo al que se produce «in vitro», formándose lo que con el tiempo se convertirá en piedra de riñón o de vejiga.

Es compatible con estas ideas, el hecho de que la litiasis no se cura después de desprenderse el objeto causante del dolor, sino que puede repetirse, y así ocurre en muchas ocasiones, hasta que se eliminan las fuentes etiológicas, entre las cuales, en esta exposición, pretendemos destacar a las microbianas.

En nuestras experiencias «in vitro» con modificaciones del medio B-0, hemos obtenido además de los

cristales de CO_3CA , los pertenecientes a otros tipos, que concuerdan estructuralmente con ácido úrico, con oxalato cálcico, y con fosfato amonicomagnésico.

En el medio de CLED, medio sólido con cistina y lactosa y deficiente en electrolitos, hemos obtenido a partir de un *E. coli* aislado de orina cristales macroscópicos de oxalato cálcico. Este mismo fenómeno ha sido también observado por el Dr. Roca de Viñals¹⁶ en el laboratorio del Dr. Arcalis, en la Residencia Francisco Franco de la Seguridad Social.

Actualmente hemos introducido la serie de medios B-B, integrados esencialmente por bilis esterilizada por filtración, adicionada de alguna sustancia nutritiva o energética. Aun-

que los primeros resultados son altamente positivos, sobre todo en el medio B-B 10, todavía es pronto para que expongamos públicamente su composición y el tipo de microorganismos utilizados, los cuales, proceden de aislamientos realizados en bilis. En todo caso lo que podemos adelantar es que a partir de *Salmonella typhi* hemos obtenido cristales que morfológicamente pueden ser de Colesterol.

Con lo desarrollado, sólo hemos pretendido exponer unas experiencias efectuadas «in vitro», que de tener correlación «in vivo», explicarían en parte los fenómenos de litogénesis. Me gustaría aclarar que no queremos excluir ni negar que estos procesos puedan también ser debidos a otras causas.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGEY'S (1974): Manual of Determinative Bacteriology. Williams & Wilkins. Baltimore, U.S.A.
2. BOQUET JIMÉNEZ, E. (1974): La formación de cristales por las bacterias en medios sólidos. Tesis Doctoral. Barcelona.
3. BOQUET JIMÉNEZ, E. (1975): Erzeugung von Kristallen durch Bodenbakterien. Naturw. Rdsch. E 5115 E, n.º 1, pág. III.
4. BOQUET JIMÉNEZ, E. (1975): Posible intervención de las Bacterias en la Litogénesis. Circular Farmacéutica, n.º 249, págs. 637-641.
5. BOQUET JIMÉNEZ, E.; BORONAT, A., y RAMOS CORMENZANA, A. (1973): Production of Calcite (Calcium Carbonate) Crystals by Soil Bacteria is a General Phenomenon. Nature, 256, 527-529.

6. BUCK, J. D., y GREENFIELD, L. J. (1964): Calcification in marine-occurring yeast. *Bull. Mar. Sci. Gulf. Carib.*, 14 (2), 239.
7. DREW, G. H. (1913): On the precipitation of calcium carbonate in the sea by marine bacteria and the action of denitrifying bacteria in tropical and temperate seas. *J. Mar. Biol. Ass.*, 9, 479.
8. GREENFIELD, L. J. (1963): Metabolism and concentration of calcium and magnesium and precipitation of calcium carbonate by a marine bacterium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 109, 23.
9. KELLERMAN, K. F., y SMITH, N. R. (1914): Bacterial precipitation of calcium carbonate. *J. Wash. Acad. Sci.*, 4, 400.
10. LIPMAN, C. B. (1929): Further studies on marine bacteria with special reference to the Drew hypothesis on calcium carbonate precipitation in the sea. *Carnegie Inst. Washington Publ.*, 391, 231.
11. LUCAS, G. (1949): La sedimentation calcaire. Action des amines fortes carbonatés sur l'eau de mer. *C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 229, 1026.
12. MALONE, PH. G., y TOWE, K. M. (1970): Microbial carbonate and phosphate precipitates from sea water cultures. *Marine Geol.*, 9, 301.
13. McCALLUM, M. F., y GUIATHIAKURTA, K. (1970): The precipitation of calcium carbonate from seawater by bacteria isolated from Bahama banksediments. *J. Appl. Bact.*, 33, 649.
14. OPPENHEIMER, C. H. (1961): Note on the formation of spherical aragonite bodies in the presence of bacteria from the Bahama bank. *Geochim. Cosmochim. Acta*, 23, 295.
15. PUIGVERT GORRO, A.: Sesión inaugural del curso Académico 1975-76, Instituto Médico-Farmacéutico de Barcelona. *Litogénesis, Litoria y Calculosis*, 23 de octubre de 1975.
16. ROCA DE VIÑALS, J. A. (1973): Comunicación personal. Barcelona.
17. SHINANO, H. (1972): Studies of marine microorganisms taking part in the precipitation of calcium carbonate. *Bull. Jap. Sci. Fish.*, 38, 717.
18. TAIT, R. V. (1968): *Elements of marine ecology*. Butterwrths. London.
19. TOWE, K. M., y MALONE, PH. G. (1970): Precipitation of Metastable Carbonate Phases from Seawater. *Nature*, 226, 348.

LOS BACTERIOFAGOS, SU IMPORTANCIA EN ENCUESTAS DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS *

Prof E. BOQUET JIMENEZ

(de Barcelona)

Los virus son partículas ultramicroscópicas que para vivir necesitan células vivas. Aquellos que precisan de células bacterianas se denominan bacteriófagos y poseen una gran especificidad sobre la célula hospedadora, produciéndole lisis.

Además de la importancia que actualmente se les concede en encuestas epidemiológicas de aguas residuales, queremos poner de manifiesto la ayuda que representan en estudios intrahospitalarios, lo cual, hemos podido constatar en nuestras experiencias realizadas en el Centro Hospitalario de Manresa.

El mencionado Hospital posee algo menos de 300 camas, y el Servicio que predomina por volumen de trabajo, es el de Traumatología, por lo tanto, el microorganismo que más nos preocupa es *Staphylococcus aureus* por su reconocida afinidad por el tejido óseo.

El tipaje de estafilococos por fagos se remonta al año 1922 en que

Callow aisló un grupo de estos virus, sin embargo, no se pudieron utilizar en clínica humana por proceder de muy diversas fuentes. Hacia mediados de siglo, el tema interesó a muchos investigadores que lo trataron profundamente, lográndose un set de bacteriófagos que actuaban específicamente sobre estafilococos aislados de la especie humana.

En 1954 se creó el Subcomité para Tipaje de *Staphylococcus*, integrado en el Comité Internacional de Nomenclatura bacteriana. Dicho Subcomité tiene como cabeza rectora, el Centro Internacional para el Tipaje de *Staphylococcus* por Fagos, localizado en el Laboratorio Central de Salud Pública de Londres. Tiene por misión el análisis de las variaciones del set en activo, así como el estudio de nuevos fagos y de sus respectivas cepas propagadoras. Además, actúa de intermediario entre los representantes de los distintos países miembros, a los cuales aloc-

* Sesión del 8-III-77

ciona y envía periódicamente cada cuatro años, nuevos sets liofilizados, para que los propaguen y repartan por todo el territorio nacional. El representante para España es el Dr. Luis Arcalis Arce, Jefe del Departamento de Bacteriología de la Residencia Francisco Franco de la Seguridad Social de Barcelona.

En el año 1970 el Subcomité propuso la introducción de siete nuevos bacteriófagos. El Centro Internacional, los probó hasta 1974 y aceptó tres de ellos; el fago WH-1 aislado

en USA por L. Blouse y al que se dio el número oficial de 94, y los fagos DU-1 y DU-2 aislados en Nueva Zelanda por J. Markham y a los que se ha codificado con los números 95 y 96 respectivamente. Los cuatro restantes no fueron incluidos en el set por tener un ámbito de tipificación demasiado localizado, es decir, circunscrito a un territorio geográfico demasiado concreto.

El set básico utilizado actualmente (desde enero de 1975) consta de 23 fagos incluidos en cuatro grupos.

Grupo I	29	52	52 A	79	80
Grupo II	3 A	3 C	55	71	
Grupo III	6	42 E	47	53	54
	75	77	83 A	84	85
Misceláneo	81	94	95	96	

Además, se está comprobando la eficacia de los fagos 88, 83 C y 90 entre otros; últimamente se han excluido del set básico al fago 42 D y al 187.

Cada fago se suministra acompañado de su correspondiente cepa propagadora de *Staph. aureus* sobre la que presenta un máximo de espectro lítico, y que sirve periódicamente para comprobar pureza y título.

Los laboratorios que trabajan con bacteriófagos incluyen, pues, en su trabajo cotidiano dos procesos distintos, el primero la propagación y mantenimiento de los virus a títulos suficientemente elevados y el segundo la tipificación lítica de los estafilococos.

La propagación de los fagos es un tema demasiado amplio y complejo para desarrollar aquí, pero que quizás abordemos en una próxima ocasión.

La tipificación consiste esencialmente en un test de susceptibilidad de un cultivo de *Staphylococcus aureus* a la batería de los 23 fagos que acabamos de reseñar.

Es condición indispensable que las cepas que pretendemos tipar sean puras y plasmó-coagulasa positivas.

Para la tipificación sirve cualquier buen medio nutritivo, si bien es aconsejable utilizar siempre el mismo.

El inóculo de la bacteria se prepara sembrando algunas colonias en

caldo nutritivo e incubando a 37° C durante 4-5 horas, o hasta que el cultivo adquiera turbidez.

Con el cultivo se inunda una placa de Petri que contiene medio nutritivo poco consistente (1,1 % de agar), y se elimina el exceso. Se deja secar 30 minutos en estufa.

Los fagos se mantienen preparados a la dilución del test de rutina (DTR o RTD, como dicen los anglosajones), que es la mayor dilución que produce lisis confluyente de su correspondiente cepa propagadora. Esta DTR se guarda a + 4° C en nevera y se debe comprobar semanalmente para todos y cada uno de los integrantes del set.

A las placas sembradas por diseminación en superficie y secadas en estufa, se les aplica una gota de cada uno de los fagos. Para ello se pueden utilizar pipetas de punta muy fina, o aplicadores múltiples que fabrican algunas casas comerciales.

Después de secar las gotas a temperatura ambiente, se incuban las placas a 30° C durante toda la noche, o a 37° C durante 5-6 horas y luego a temperatura ambiente hasta el día siguiente.

En la lectura, las placas se examinan con luz transmitida indirectamente, sobre fondo oscuro, con ayuda de una lupa de mediano aumento.

El resultado de las reacciones líticas se expresa semicuantitativamente de la siguiente manera: dos signos más (++) cuando se observan más de 50 placas o calvas líti-

cas, un signo más (+) cuando hay entre 20 y 50 placas, y un signo más - menos (\pm) cuando hay entre 20 y 50 placas, y un signo más - menos (\pm) cuando el número es inferior a 20.

Una placa o calva lítica se produce cuando un bacteriófago se fija sobre una célula, le introduce su material genético, con lo cual le obliga a procrear nuevas partículas víricas, y después la lisa, dejando libres a los nuevos fagos, que podrán continuar el proceso, hasta que el agar por efecto mecánico impida su desplazamiento. Se supone que cada calva está iniciada por un solo virus.

A la dilución del test de rutina se puede tipar aproximadamente el 60 % de las cepas de *Staphylococcus humanus*. Con el 40 % de las cepas no afectadas a la DTR se repite el test utilizando una suspensión de fagos más concentrada. Antes se usaba la 1000 \times DTR y actualmente la 100 \times DTR.

En la lectura del tipaje a esta concentración (100 DTR), se suelen añadir dos nuevos signos en la interpretación de los resultados: CL para aquellos casos en que hay lisis confluyente y O que se emplea cuando hay inhibición del cultivo debido a las altas concentraciones de fago empleadas y que no se debe confundir con lisis total. En la inhibición se observa un completo aclaramiento en el área de la gota.

Está comprobado que utilizando ambas concentraciones de fagos

(DTR y 100 DTR), se puede tipar el 90 % de los *Staphylococcus aureus* humanos.

La interpretación de los resultados sólo la pueden efectuar los verdaderos especialistas, ya que hay ciertas matizaciones que sólo ellos son capaces de observar, sin embargo podemos considerar como norma general, que dos cepas son distintas cuando por lo menos presentan diferencias en dos reacciones fuertes (+ +) frente a dos fagos.

Una primera tentativa de tipificación de nuestros *Staphylococcus* por fagos, la hicimos en el Centro Nacional de Virología, Microbiología e Inmunología Sanitarias de Majadahonda (Madrid), trabajando con el Dr. Julio Casal (noviembre y diciembre de 1974, y mayo de 1975).

Posteriormente, aprovechando una invitación del Laboratorio Central de Salud Pública de Londres, estuvimos parte de junio y julio del pasado año en el Centro Internacional de Referencia y Tipificación de *Staphylococcus* por fagos, estudiando y trabajando con el Dr. M. T. Parker y la Dra. Maureen de Saxe. Tipamos un gran número de cepas obtenidas durante un año y medio en nuestro Hospital, que habían sido aisladas durante un año y medio en nuestro Hospital, que habían sido aisladas de diversos procesos supurativos, de infecciones óseas, del ambiente y del personal sanitario, al cual se controla periódicamente.

Porcentualmente el encuadro de

los resultados obtenidos es el siguiente:

Grupo I: pertenece el 57 % de las cepas tipificadas.

Grupo II: pertenece el 15 % de las cepas tipificadas.

Grupo III: pertenece el 18 % de las cepas tipificadas.

Grupo misceláneo: pertenece el 10 % de las cepas tipificadas.

Hay cepas con idéntico espectro lítico que se aislaron durante todo el tiempo que duró el muestreo, por lo que las consideramos como integrantes de la flora endémica de nuestro Hospital. Otras por el contrario, sólo se aislaron en unos pocos casos y durante un período de tiempo corto, por lo que las creemos infecciones independientes y fugaces.

Entre las endémicas del Grupo I, cabe destacar las que hemos denominado respectivamente CHMA, CHMA 1 y CHMB y que poseen el siguiente fagotipo a la dosis de rutina.

CHMA (12,5 % del total): 52 + + / 81 + + / 29 ± / 79 ± / 80 ± / 6 ± / 75 ±.

CHMA 1 (7,5 % del total): 52 + + / 80 + + / 81 + + / 52 A +.

CHMB (15 % del total): 80 + +.

Entre las endémicas del Grupo II, la CHMG con el fagotipo 3 A + + / 3 C + + / 71 +, también a la DTR (10 % total).

Ni en el grupo III, ni en el Misceláneo, hemos incluido ninguno.

Intentamos traducir toda esta nebulosa teorizante y numérica en hechos concretos y reacciones prácticas, que es lo que interesa.

Introduciendo los datos obtenidos en el cuadro epidemiológico del Hospital, hemos llegado a considerar cuatro puntos, veamos cuáles son, y como hemos actuado ante ellos.

Punto I. — Hay una gran relación entre el fagotipo de *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes con heridas infectadas que han estado encamados en una misma habitación, aunque haya un lapso de tiempo de unas semanas entre la estancia de unos y otros. Esto demuestra una contaminación ambiental. Nuestra actuación en este caso ha consistido en precintar durante unos días la sala y efectuar desinfecciones diarias por métodos gaseosos y por desinfectantes líquidos en suelo y paredes.

Punto II. — Observamos el mismo fagotipo en *Staphylococcus* aislados de infecciones producidas en uno de los pisos, y en el aislado de una enfermera que era portadora nasal. Aquí se nos presentó el dilema de la génesis del huevo y la gallina, ¿quién fue primero?, ¿quién introdujo la cepa en el Hospital?, ¿la enfermera?, o bien ésta se contaminó con alguno de los pacientes; esto no lo sabemos, ni tampoco pudimos actuar, pues al conocer la susceptibilidad de las cepas a los fagos, la

citada enfermera hacia dos meses que había dejado de trabajar en el Hospital por motivos familiares.

Punto III. — Constatamos que se infectaban muchas de las operaciones traumatológicas efectuadas por un mismo especialista. De la mayoría de los infectados se aisló *Staphylococcus aureus* con un mismo fagotipo. Comprobamos también que el médico era portador nasal y aunque todavía no hemos podido analizar su fagotipo, sospechamos casi con seguridad que se trata del mismo. Realizamos un estudio de sensibilidad del germen a los antibióticos y se efectuó el oportuno tratamiento del clínico.

Punto IV. — La eficacia de la tipificación por fagos se puso una vez más de manifiesto en el siguiente caso. Hacia mediados de abril del año pasado ingresaron en nuestro Centro Hospitalario, más de veinte personas con síntomas de intoxicación alimentario, que tenían como factor común el haber ingerido las típicas monas de Pascua, fabricadas en una pastelería de la localidad. A todos los pacientes se les practicó coprocultivo, y en todos los casos a excepción de uno aislamos *Staphylococcus aureus*.

Familiares de los intoxicados nos suministraron pedazos de los pasteles que motivaron la intoxicación. De ellos aislamos tres cepas de *Staphylococcus aureus*.

Nos llevamos las estirpes aisladas al Laboratorio Central de Salud Pública de Londres y efectuamos el conveniente estudio de lisotipia.

Por fagotipo pudimos comprobar la estricta correlación de una de las tres cepas aisladas de los pasteles con las aisladas de heces.

Las otras dos cepas a pesar de pertenecer a la especie aureus, no habían intervenido en la intoxicación, pues no eran productoras de enterotoxina.

En nuestro estudio, no hemos encontrado relación entre el fagotipo y la resistencia específica a ciertos antibióticos (Penicilina, Cloxacilina, etcétera), probablemente debido a la poca extensión de nuestra casuística.

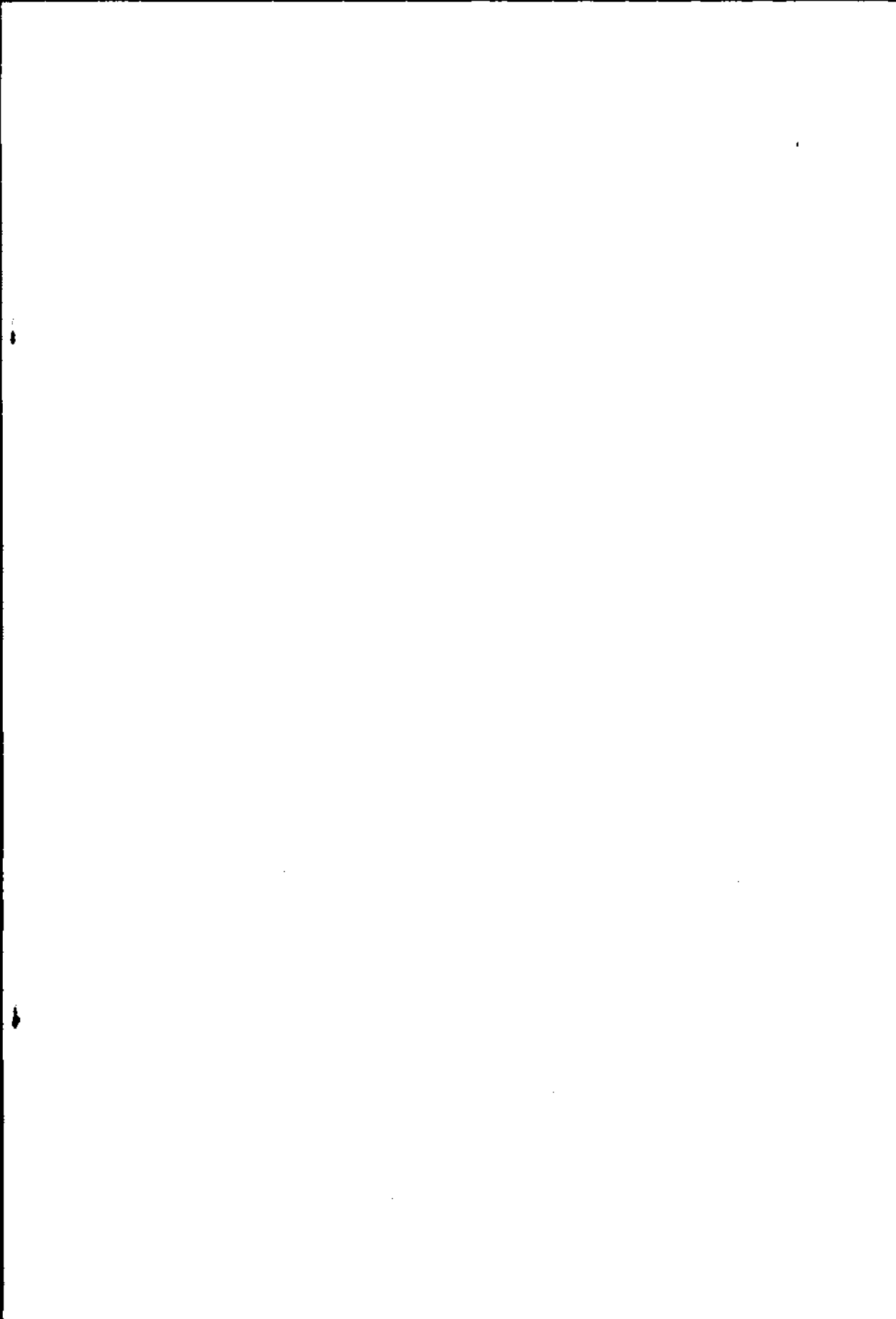
El otro gran problema bacteriano de toda Residencia Sanitaria es *Pseudomonas aeruginosa*. El encuadre de dicha especie en distintos grupos se realiza por reacciones de aglutinación según antígenos somáticos o por piocianotipia, si bien esta última prueba tiene poco valor debido a su gran subjetividad, es por esto,

que actualmente se está sustituyendo por la fagotipia que se efectúa a la par con las aglutinaciones somáticas.

Afortunadamente nuestro Hospital es muy joven (7 años de funcionamiento), y «todavía» estas infecciones representan una seria preocupación. Estuvimos tratando el tema con el Dr. Pitt en Colindale, pero el escaso número de cepas aisladas no nos permite efectuar ninguna conclusión.

El método de tipificación de *Pseudomonas* por bacteriófagos es parecido al que se sigue para los *Staphylococcus*, por lo que omitimos repetirlo.

Podríamos concluir añadiendo que aunque estas técnicas modernas, como el tipaje por fagos ayuden en los estudios epidemiológicos y por lo tanto en la profilaxis intrahospitalaria, de poco servirán si hemos olvidado las más elementales reglas del comportamiento sanitario, es decir, si no van precedidas de una correcta higiene personal y de las más extremadas condiciones de asepsia.





FORMULA:

Acido acetilsalicílico - Fenacetina - Fosfato de codeína.

INDICACIONES:

ANALGESICO - ANTIPIRETIICO - SEDANTE

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

PRECAUCIONES:

Cuando se administra por vía bucal, debe hacerse con precaución en sujetos con ulcus gastroduodenal, gastritis aguda o gastritis crónica con hipercloridria.

POSOLOGIA - PRESENTACION - PRECIO:

1 ó 2 tabletas o supositorios 2 - 3 veces al día.

tubo con 20 tabletas	P. V. P. 61,00
" " 10 " "	P. V. P. 39,00
sobre " 2 " "	P. V. P. 9,00
Adult-caja - 10 supositorios	P. V. P. 81,00
Inf - " - 10 -	P. V. P. 61,00

en el síndrome gripal

Veganin
 Fosfato de Asitru



**LABORATORIO
 SUBSTANCIA**

POL. IND. MANSO MATEU - PRAT DE LLIBRECAT