

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. Srs. Académicos,
Señoras y Señores:

Si tomamos en consideración lo que escribió el poeta Paul Valery, cuando se refería a que "el hombre vive muy poco en el instante mismo, ya que se halla instalado principalmente en el pasado o en el futuro", permitidme que evoque -siquiera sea con rapidez- el pasado, para tratar así de comprender y situar mejor el momento presente: El de este acto de incorporación de un Académico Numerario más a la Real Academia de Farmacia.

Recuerdo vivamente mi llegada a Madrid, un soleado día 15 de Octubre de 1947, para cursar el 2º año de la carrera de Farmacia, reanudando así una larga vinculación familiar con esta Villa y Corte que inició, a comienzos de siglo, mi abuelo materno, Maestro y Abogado (quien, procedente de Salamanca, se trasladaría a Madrid y viviría aquí, aunque poco tiempo); y proseguida por mi madre y algunos de sus hermanos, quienes concluirían en esta ciudad sus respectivos estudios de Bachillerato y universitarios.

En 1947, Madrid se recuperaba de los estragos ocasionados por la cruel guerra civil. Pero todavía eran muy visibles las huellas de ésta; por ejemplo, las zanjas de las que habían sido trincheras en la propia Ciudad Universitaria,

algunas de las descritas crudamente por Camilo José Cela en "La Colmena", también nos eran conocidas; y en las calles veíamos escenas como las retratadas años atrás por Pío Baroja en "La busca", que enlazaban con otras, anteriores, del Madrid del siglo XIX reflejado con detalle por Galdós.

Ciertamente que la guerra civil y los años inmediatos de postguerra constituyeron "un largo paréntesis que cortó lo que empezaba a ser una prometedora Ciencia española, desarrollada desigualmente antes de 1936" (1).

Pero esa deficiente situación fue gradualmente mejorando merced al entusiasmo y tesón de no pocos "profesores que enseñaron sus disciplinas al día, y algunos de ellos (...) supieron edificar una obra más que presentable", según nos recordaba el Profesor Laín Entralgo, en 1977, en Salamanca (2). Profesores que, felizmente, no se escudaron en la esterilizante "voluptuosidad de la queja" para descuidar sus obligaciones, a la que ya años antes se había referido Unamuno.

Concretamente, en la elegante Facultad de Farmacia instalada en la Ciudad Universitaria madrileña desde hacía solamente cuatro años, el ambiente de estudio de un grupo numeroso de alumnos de mi promoción (afortunadamente hoy bastantes de ellos Catedráticos o destacados profesionales en diversas actividades) era muy intenso. El Decano de entonces, también insigne Académico, D. José Casares Gil, y más tarde D. Angel Santos Ruiz (éste durante 15 años), cuidaron de que dispusiéramos de una bien dotada biblioteca donde contrastar y ampliar los conocimientos adquiridos en las aulas.

La visión de la enseñanza unida a la investigación se fomentaba preferentemente por algunos Profesores, que enseguida lograron despertar en nuestras mentes juveniles un afán que iba más allá del de obtener unas calificaciones más o menos elevadas. Permítaseme evocar a este respecto a D. José M^a Albareda, dado "su fervor por la investigación y su confianza ilimitada, casi de apóstol, en el potencial científico de España, especialmente en el de sus generaciones jóvenes", como en emotivo recuerdo ha destacado su aventajadísimo discípulo, miembro de aquella promoción, el Catedrático D. Manuel Losada (3). Y me consta que este deseo de aprovechar el tiempo y favorecer la investigación existía también en otros Profesores y en otras Facultades, como en la vecina de Químicas, donde Catedráticos como D. Manuel Lora-Tamayo ejercían igualmente un fructífero magisterio.

En los estudios de Farmacia tuvo una repercusión extraordinaria el Plan de Estudios de 1944, en que se implantaron dos asignaturas de Bioquímica en la Licenciatura, por iniciativa del entonces muy joven Catedrático D. Angel Santos Ruíz, quien renunció a la comodidad de impartir solamente una asignatura de "Química Biológica y su Análisis", en el Doctorado común a Farmacia, Medicina y Ciencias, para encargarse personalmente además de la enseñanza de "Bioquímica Estática", en el 5º curso, y de "Bioquímica Dinámica" en el 6º curso de la Licenciatura de Farmacia. Este hecho, seguido inmediatamente por otros, como la impartición de Bioquímica en otras Licenciaturas, la realización de numerosas Tesis Doctorales, y la coordinación con los prestigiosos bioquímicos que trabajaban fuera de España, puede explicar el floreciente desarrollo que adquiriría después la Bioquímica española.

Por otro lado, la mayor parte de nuestros Profesores (tanto Catedráticos como Adjuntos) eran también Académicos de esta Corporación, como ha señalado aquí mismo el Profesor y Académico D. Julio Rodríguez Villanueva, al testimoniar que ellos fueron "responsables en gran parte de nuestra formación y de un buen número de nuestros conocimientos científicos" (4). Estos Profesores favorecieron, en efecto, nuestro acercamiento a las actividades de la Academia, invitándonos a asistir a conferencias pronunciadas por ellos mismos o por especialistas extranjeros.

Con carácter oficial, mi vinculación a esta Corporación se produjo hace veintidós años, exactamente el 6 de Junio de 1968, en que fui incorporado como Académico Correspondiente, siendo a la sazón Director de la misma nuestro inolvidable y admirado maestro y amigo D. Ricardo Montequi. En aquella ocasión hablé de ácidos siálicos. Hoy trataré algo sobre la sialidasa.

Tal es la breve evocación de mi pasado en relación con esta querida Academia, distinguidos compañeros y amigos.

Mas, veamos el presente.

* * *

La amable iniciativa tomada hace algunos meses por tres Académicos, los Doctores Dña. María Cascales, D. Pablo Sanz y D. Julio Rodríguez Villanueva -personas con las que me unen antiguos vínculos de compañerismo y amistad, y en el caso del Profesor Sanz con el matiz de haber sido yo su alumno en Técnica Física-, apoyada después generosamente por otros prestigiosos Académicos de Número, ha determinado el que hoy me halle ante vosotros, excelentísimos señores Académicos y distinguidas personalidades, en este acto inevitablemente solemne, según es ritual en las Reales Academias, marginando momentaneamente mi tendencia habitual hacia la sencillez.

Conozco y valoro la importancia de esta distinción. Por ello, mi agradecimiento es mayor. Según otro colega (5) acertó a expresar en ocasión similar, "me presento ante vosotros ni soberbio ni envanecido (...); tampoco podría ser tacaño en el agradecimiento ni desconocedor de vuestra indulgencia; comparezco sin fingir desprecio a la obra propia".

No se me oculta que el hecho de ser Académico Numerario conlleva una gran responsabilidad. Procuraré cumplir esta obligación adicional según el mejor modo que Dios me dé a entender.

* * *

Permitidme ahora que exprese -con la máxima rapidez- mi reconocimiento especial a algunas personas: Empezando por mis padres -ya fallecidos- quienes prodigaron a sus tres hijos su cariño y enseñanzas; siguiendo por mi hermano, que fue guía en nuestros duros años del ya lejano Bachillerato; y que dedique un recuerdo emocionado a mi otro hermano, quien fue hasta su último momento mi mejor colaborador en la Cátedra cuando volví, hace veinte años, a Salamanca. Deuda de gratitud tengo asimismo contraída con la hermana de mi madre, y con alguno más de mis parientes por línea materna; y también, desde hace ya una treintena larga, con mi esposa, quien ha sobrellevado generosamente mi dedicación a las tareas profesionales ayudándome además en ellas, y ocupándose no sólo de la adecuada marcha del hogar sino de atender a la educación de nuestros hijos, superando circunstancias y situaciones difíciles.

Bien comprendereis, queridos compañeros y distinguidas personalidades, que es para mí un grato deber expresar mi sincero reconocimiento al que ha sido y es mi mejor maestro y siempre amigo: El Profesor Angel Santos Ruiz. Bajo su dirección empecé a trabajar un lejano primer día de curso del 6º y último año de carrera, a principios de Octubre de 1951, cuando él invitó a realizar la Tesis en los laboratorios de su Cátedra a alguien que tuviera intención de doctorarse, señalando -como única condición- que tuviera buen expediente académico. Así de sencillamente empezó nuestra andadura conjunta, en la que yo sigo a mucha distancia de sus pasos. Alumno, doctorando, becario y Ayudante del CSIC, Ayudante de Clases Prácticas, Adjunto interino y Adjunto por concurso-oposición de Bioquímica, pasé años de intensa actividad, inolvidables, decisivos, de grato recuerdo, de mi vida en Madrid, al lado de D. Angel. Después, no hemos perdido nunca la mutua comunicación, por mi parte mantenida con admiración hacia su persona y su trayectoria. Y siempre en armonía. El secreto de todo ello muy probablemente radique en lo expresado por él en la contestación al discurso de la Académica Dña. María Cascales (6): Porque ha "procurado no ser maestro dominante que impone límites de pensamiento a sus seguidores".

En el Bachillerato, realizado íntegramente en el Instituto de Enseñanza Media de la Salamanca de mis mayores -ciudad con "viejas calles, como la de la Compañía, al pie de palacios y templos dorados por los siglos en que puede uno ir soñando", como describiera poéticamente D. Miguel (7), había tenido también la suerte de recibir enseñanzas de algunos excelentes Profesores, al igual que sucedería en la Facultad de Ciencias de dicha ciudad durante el primer año de carrera, y más tarde en la Facultad de Farmacia de Madrid. A todos estos Maestros expreso mi agradecimiento.

La necesaria tranquilidad con que he podido trabajar durante años, inicialmente en la Facultad de Farmacia de Madrid, luego en la de Santiago, y más tarde en la de Ciencias de Salamanca (de la que surgiría la de Biología donde me hallo), ha sido posible en gran medida merced a la excelente acogida que me dispensaron los Rectores, Decanos y colegas de estos distintos centros y de otras Facultades, algunos de ellos previamente Profesores míos. Por otro lado, la etapa de dos años y medio en que actué como Vicerrector de Investigación, bajo la juiciosa remota dirección del Rector Pedro Amat, además de haber sido muy atractiva para mí, creo ha contribuido a hacerme particularmente sensible a los problemas de tipo personal vinculados con la

realización de la investigación en la Universidad por parte de becarios, Ayudantes, Profesores Titulares y Catedráticos.

De modo especial, deseo expresar hoy mi gratitud a los que han colaborado conmigo en los trabajos de investigación, docencia y tareas administrativas de la Cátedra a lo largo de treinta años largos, todos los cuales han contribuido a que hayamos podido realizar una labor que hoy generosamente premia esta Academia al elegirme su miembro numerario. Todos estos colaboradores han compartido -otros lo siguen haciendo- un esfuerzo común, realizado con las ilusiones, preocupaciones, decepciones, esperanzas, alegrías y resultados contenidos en el "bregar" de cada día.

Mas no quisiera terminar esta parte de la Introducción sin agradecer la ayuda desinteresada o la eficaz colaboración recibida de distintos centros y científicos eminentes de allende nuestras fronteras. Así, los Profesores J. E. Courtois, M. Leclerc y C. Hannoun, de París; P. Louisot de Lyon; E. Klenk, H. Faillard e H. Debuch, de Colonia; G. B. Robinson y D. Robinson, de Oxford y Londres, respectivamente; y L. Warren y M. C. Glick, de Filadelfia.

Especialmente a ellos -por haber sido con los que he mantenido una relación más duradera-, pero también a otros, expreso mi sincero reconocimiento a prestigiosas personalidades científicas no españolas, testimonio que dirijo a los representantes oficiales de sus respectivos países hoy aquí presentes. Mención especial merecen Francia y Argentina, naciones que me concedieron el honor de ser miembro de alguna de sus Academias. Y, finalmente, en Colombia, Israel, Italia, Japón, Méjico, Portugal, Suecia y Suiza encontré colegas y amigos que me acogieron con generosidad, aunque mi estancia entre ellos fuera breve.

* * *

Vengo a ocupar la vacante producida por el fallecimiento del que fue insigne Catedrático de la Facultad de Farmacia de Madrid, entre 1962 y 1983 (fecha de su jubilación), Profesor Angel Hoyos de Castro.

Nacido en Logroño en 1913, fue Catedrático de Instituto hasta que obtuvo por concurso-oposición la Cátedra de Geología Aplicada de la Facultad de Farmacia de Granada, donde ejerció durante quince años. Su vinculación tanto

con aquella Facultad como con los centros granadinos del CSIC fue estrecha y fructífera, al igual que lo sería más tarde en Madrid, en donde sucedería a su entrañable amigo, que fue el Profesor Albareda. Aquí también reorganizaría administrativamente gran parte del CSIC, al ser nombrado Secretario de la División de Ciencias, acreditando dotes no sólo de investigador en su especialidad sino de eficaz directivo, como lo había sido en los cargos de Vicedecano y Decano. Los problemas del medio ambiente y del suelo, lógicamente, fueron los más estudiados por él en su actividad como Académico.

No habiendo coincidido profesionalmente con él en Madrid, fue sobre todo en esta Academia donde tuve más ocasiones de apreciar su capacidad científica y de agradecer el trato cordial con el que siempre me distinguió.

Un trágico accidente de carretera, sucedido el 28 de Agosto de 1987, acabó (como en otros casos de nuestro entorno) con su vida y la de su esposa, privando a esta Corporación de su Interventor y de un miembro muy cualificado y eficaz.

Sea este un mínimo homenaje adicional a los que merecidamente se le han tributado.

1. PREAMBULO Y SINOPSIS

En el siglo XIX la "norma de los españoles era, en lo político, el pronunciamiento; en lo militar la audacia temeraria; en lo económico, la lotería, y en lo intelectual, la inspiración".

(J. R. Carracido, 1911) (8).

"En España, país en que florecieron grandes místicos como Santa Teresa de Jesús y San Juan de la Cruz, surgió Cajal como otro tipo de místico, pero místico al fin y al cabo, un místico de la ciencia; casi puede decirse que un asceta de la ciencia".

(S. Ochoa, 1986) (9).

"La ciencia está a punto de alterar la imagen que el hombre tiene de sí mismo, y, quiérase o no, por medio de ella vamos camino de alcanzar un mundo distinto".

(A. Santos Ruíz, 1970) (10).

"Life is chemical process (...). Yet, chemistry and biology are two distinctive cultures (...). Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry (...). Chemistry language is rich and fascinating and creates images of great esthetic beauty".

(A. Kornberg, 1987) (11).

"Naturally occurring sialic acids leading to about 30 different sugars. No other sugar is known to occur in natural substances in so many variations (...). No other sugar is known with such variety of biological roles (...). One human erythrocyte contains between ten and twenty million sialic acid residues in its surface".

(R. Schauer et al., 1988) (12).

"Die Zellreceptoren für das Influenzavirus mit Acetylneuraminsäure identisch sind".

(E. Klenk, H. Faillard und H. Lempfrid, 1955) (13).

"Neuraminidase is unique in having been discovered first in a virus. Up to 1940 the view was generally held that viruses are devoid of enzymes and this lack of equipment was regarded as the fundamental difference between viruses and bacteria".

(A. Gottschalk and R. Drzeniek, 1972) (14).

"La Virologie a établi une nouvelle jonction avec la Biochimie par cette mise en évidence de l'activité neuraminidasique de divers virus".

(J. E. Courtois, 1961) (15).

"La structure du virus de la grippe est complexe (...). Cinquante années depuis son premier isolement ont apporté de grands progrès dans la connaissance que nous en avons, mais la grippe n'est pas vaincue pour autant".

(C. Hannoun, 1983) (16).

"No virus has been better studied, but few diseases are less understood. The influenza virus glycoproteins have become models for biologists interested in membrane assembly and function; knowledge of their tertiary (and even quaternary) structure surpasses that available for most other proteins".

(E. D. Kilbourne, 1987) (17).

"Neuraminidase is able to inactivate cellular receptors for influenza A and B viruses, but its role in the infectious cycle is still a matter of controversy. A receptor-destroying enzyme is also associated with influenza C virus (...). [It] has been characterized as a specific acetyesterase".

(G. Herrler et al., 1988) (18).

"La Naturaleza no se deja observar; nunca nos permitirá descubrir esa suprema maestría con que da nacimiento a una pequeña flor, a un poema o a un hombre: ante esto corre, implacablemente e inflexiblemente, su velo".

(S. Zweig, ca. 1942) (19).

2. OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO

La frase de Stephan Zweig que precede este capítulo, escrita por quien fue uno de los mejores conocedores mundiales del atractivo ambiente cultural de la Europa de entreguerras (1914-1939), aun siendo muy bella y esencialmente verdadera, encierra un fondo pesimista contra el que los científicos estamos obligados a luchar. En efecto, es ardua la tarea de descorrer o rasgar ese velo -"desvelar" (pues "revelar" no nos corresponde, al no ser profetas)- con el que la Naturaleza oculta sus secretos. Pero, al mismo tiempo, ésta es la labor intelectual más hermosa a realizar, según el Profesor Ochoa ha descrito magistralmente cuando ha expuesto lo que significa "la emoción de descubrir".

Evidentemente, los esfuerzos de una persona o de un pequeño equipo -como es nuestro caso- suelen producir un rendimiento muy limitado, incluso después de una treintena larga de años de trabajo.

* * *

De la lectura de las frases del Preámbulo del presente discurso, puede deducirse:

- 1º *Que mediante la Ciencia se está avanzando en el conocimiento de la Naturaleza.*
- 2º *Que utilizando la Química se progresa en el conocimiento de la Biología.*

- 3º *Que unos compuestos químicos de estructura muy peculiar (conocidos sólo desde hace una cincuentena de años) son los ácidos siálicos o aci'neuramínicos, cuya liberación de la superficie de la célula es catalizada por la actividad de una enzima (también muy peculiar), la sialidasa o neuraminidasa, primera enzima descubierta en un virus (precisamente el de la gripe), aunque también se halla esta enzima en paramixovirus, bacterias, protozoos y mamíferos.*
- 4º *Que los virus de la gripe y esta enfermedad, aun siendo evidentemente mejor conocidos ahora que hace unos sesenta años en que aquéllos fueron aislados, presentan numerosos aspectos que necesitan ser esclarecidos.*
- 5º *Que si en los virus de la gripe tipos A y B se ha hallado la citada glicosidasa, en el del tipo C se ha encontrado, en 1988, no ésta sino otra hidrolasa, que es una esterasa.*

Creo poder decir que al interés intrínseco del tema, suficiente como para animar a cualquier bioquímico a tratar de investigar alguna de las diversas facetas del mismo, se añadió en mi caso una circunstancia de tipo personal, como fue la conexión de esta materia con la de mi Tesis Doctoral.

Por otro lado, no habiendo encontrado una descripción monográfica sobre aspectos históricos de dos famosas pandemias de gripe (las de 1889-90 y 1918-19) en áreas geográficas con las que me siento muy vinculado, como son las de Madrid y Salamanca -falta de información histórica precisa que me ha sido confirmada por el Catedrático emérito de Historia de la Medicina D. Luis Sánchez Granjel-, he juzgado conveniente revisar publicaciones médicas y periódicos de estas dos zonas, así como libros más generales, en un intento de aportar una visión -siquiera sea muy restringida- de este aspecto del tema, que es base previa aconsejable para el mejor desarrollo de la parte bioquímica referente a la sialidasa y a la acetilesterasa investigadas con nuestros colaboradores en los virus de la gripe tipos A, B y C.

Muy resumido, éste será el contenido científico del presente estudio.

"La Virología es ya un mundo dentro de la Medicina, siendo un amplio capítulo de las enfermedades infecciosas".

(A. Sols, 1989) (20).

3. LA GRIPE Y SUS VIRUS

3.1. Antecedentes históricos.

Kilbourne (17) divide en tres períodos la historia de la gripe y de los virus que la causan:

1° Anterior a 1889, en que se recogen las descripciones de epidemias de enfermedades más o menos afines a la gripe y de ella misma, así como su sintomatología.

2° El período comprendido entre 1889 y 1933, en que se toman en consideración los datos sobre anticuerpos que han sido encontrados en personas adultas o ancianas que padecieron gripe antes de 1933, constituyendo tal información una "arqueología serológica" sobre estos virus.

3° El posterior a 1933, año en que se efectuó el aislamiento de un virus de la gripe a partir de seres humanos (si bien ya en 1931 se había logrado a partir del cerdo), con lo que se consiguió la primera caracterización del virus denominado tipo A, seguida de la correspondiente al tipo B, y, bastante después, la del C.

Por datos menos científicos pero suficientemente válidos, cabe admitir que otras epidemias/pandemias que se han padecido son las de 1729 (descrita por Jussieu), 1742, 1758 y 1782, procedentes de Asia. (Más detalles se resumen en la Tabla I).

En lo que concierne a la **denominación** de esta enfermedad, en realidad el nombre de "influenza" parece ser que se usó ya en la Edad Media para designarla, atribuyendo a la "influencia" de los astros (o del frío, más fundadamente) su aparición. Una descripción probablemente correspondiente a la misma la hace Villani, en Florencia, en 1358. El nombre de "grippe" que fue empleado por Sauvage en 1742, se relaciona con el término del antiguo francés "grippan", y con otro, procedente del alemán, "greiffen", que quieren decir "agarrar". Estas denominaciones han dado origen a las españolas de "gripe" (escrita, no obstante, con dos pes hasta bien entrados los años veinte de nuestro siglo) e "influenza", hoy en día consideradas sinónimas (aunque no así todavía en los años cuarenta). (Más adelante indicaremos otros nombres usados en el lenguaje corriente).

Tabla I. ALGUNOS ANTECEDENTES HISTORICOS SOBRE LA GRIPE Y SUS VIRUS

<u>Año</u>		<u>Año</u>	
412	Hipócrates (a. C.)		
		1918	Dujarric de la Rivière (descubrimiento) Nicolle y Lebailly (transmisión)
1358	Villani	1931	Shope (aislamiento del cerdo)
		1933	Smith, Andrewes y Laidlaw
		1934	(aislamiento y caracterización a partir de humanos) (tipo A)
1729	Jussieu	1936	Burnet (cultivo en huevo fecundado)
		1940	Francis y Magill, independientemente (hallazgo del tipo B)
1742	Sauvage ("grippe")	1941	Hirst (hemaglutinación y elución a 37 ^o)
1758		1944	(vacunas)
1782		1947	(oficina en Londres para epidemiología) Taylor (descubrimiento del tipo C)
1889	----->	1957	("gripe asiática"; virus afines a los de 1889)
1898	----->	1968	("gripe de Hong Kong"; virus afines a los de 1898)
		1981	Wiley, Skehel y Wilson (estructura tridimensional de la hemaglutinina)
		1983	Varghese, Laver y Colman (estructura tridimensional de la neuraminidasa)
		1988	Herrler y colb. (descubrimiento de la glicoproteína HEF en el virus tipo C)

3.1.1. Datos acerca de la pandemia de 1889-90.

3.1.1.1. Referentes a Madrid (extractados de "El Siglo Médico") (21).

De la lectura de los números de la revista semanal titulada "El Siglo Médico", "periódico de Medicina, Cirugía y Farmacia", correspondientes a los meses de Diciembre de 1889 y Enero de 1890, puede deducirse que:

- 1° Inicialmente no causó preocupación en Madrid la aparición de los primeros brotes epidémicos, a comienzos de Diciembre de 1889, dada su benignidad.
- 2° En el intervalo de pocos días se generalizó la epidemia en toda la capital, siendo su "extensión verdaderamente asombrosa", aunque con mayor incidencia en unos barrios que en otros.
- 3° Enseguida, la mortalidad se incrementó notablemente hasta llegar a ser triple de la ordinaria.
- 4° Se concedió -casi como en la Edad Media- una importancia excesiva a las condiciones ambientales, al señalar que el "estado atmosférico (...) debe considerarse como decididamente mortífero", temiéndose que si no cambiaran las condiciones atmosféricas se superaría "la mortandaz producida en la última invasión del cólera morbo-asiático".
- 5° No obstante, aunque la desaparición del brote en Madrid, a mediados de Enero de 1890, se atribuyó "a la indudable variación meteorológica", se hace observar que en la evolución de tal enfermedad "domina sin duda alguna un agente para nosotros desconocido (...) [que] los micrólogos (sic) pueden buscar con sus poderosos instrumentos". Y se añade, "pero, a nuestro juicio, mucho han de tardar en dar explicación satisfactoria de los fenómenos que caracterizan a la gripe". (Reconozcamos que tal predicción ha resultado cierta).

No faltan explicaciones más discutibles, como la de un colaborador de dicha revista, quien afirma que "nosotros, miembros de la Tierra, al enfermar ésta, hemos de hacerlo" ya que "nos nutrimos de ella" ...

- 6° En cuanto a tratamiento, se prescribe "la permanencia en el lecho desde los primeros síntomas, las bebidas diaforéticas abundantes y calientes, en una palabra, la provocación y sostenimiento del sudor durante diez o doce horas, y un laxante al bajar la fiebre"...

3.1.1.2. Datos acerca de la pandemia de 1889-90 referentes a Salamanca.

3.1.1.2.1. De la lectura de la Tesis Doctoral del médico D. Manuel Muñoz-Orea Pollo (22), publicada en 1911, pero que recoge el estado sanitario de Salamanca capital entre los años 1890 y 1909, puede averiguarse que:

- 1° La gripe sería "la segunda de las infecciones en orden a mortalidad". (La primera era la entonces tan temida tuberculosis).
- 2° Sorprendentemente, la mortalidad salmantina (36,60 por mil) en el período de 1890-99 -en que hubo epidemias de gripe en 1890 y 1898-99, por lo menos- fue inferior a la del período de 1900 a 1909.
Explicación que da el Dr. Muñoz-Orea: "Salamanca no necesita (dada su mortalidad excesiva) de la visita de epidemias para alcanzar un 40 por 1000 de mortalidad y superar al año 1885 y 1886 en que sufrió la invasión del cólera morbo asiático". Atribuye el Dr. Muñoz-Orea la elevada mortalidad de Salamanca (cuya población en 1900 es de 25.690 habitantes) a las deficientes "condiciones higiénicas de la población", aspecto que sí parece coincidir con la restante información que puede obtenerse de los periódicos y libros de la época. (Considera el citado Doctor que "Salamanca, como las demás capitales, cuenta con un número excesivo de casas de bebida

y de lenocinio. Hay 177 tabernas, resultando una por cada 145 habitantes". En cuanto a la prostitución, señala que "este vicio es grande").

3.1.1.2.2. Del examen del diario local, existente ya entonces en Salamanca, denominado "El Adelanto" (23):

- 1º Se puede obtener una valiosa información que comprende no sólo a Salamanca sino a Madrid y al resto de España (e incluso a ciertos países europeos).
- 2º Por ejemplo, en el nº del 20-Dic.-1889 se da a conocer que había afectados por el "dengue" (que es como en Salamanca se conoce principalmente a la gripe), en la Corte "más de 20 mil atacados de esta epidemia" (entre los que se hallaba Sagasta y otros ministros).
En Salamanca, el 27 de ese mes se estima que habría unos 200 casos, mientras en París habría "más de medio millón de atacados".
- 3º Como en otras ocasiones, se intenta por los Gobernadores Civiles restar importancia al brote de gripe, informando que "la enfermedad de moda afecta una forma leve que no ocasiona a los atacados otra cosa que las molestias consiguientes".
No obstante, en este periódico de Salamanca se comenta (con negro humor) que "los telegramas de Europa y América no hablan más que de 'el dengue'. Los vivos están aterrados y los muertos enterrados".
- 4º La difusión de la enfermedad llega a Salamanca con retraso respecto a Madrid. Así, el 29-Dic.-1889, mientras "la grippe o el dengue continua en Madrid a la orden del día" (...) en Salamanca no habría "más de seis u ocho casos". (Pero, nosotros podemos preguntarnos: ¿No sería que se ocultaran datos oficialmente?).
Sin embargo, el 3-Ene.-1890 la Junta local salmantina de Sanidad acuerda reunirse dos veces por semana, en vista del

incremento que va adquiriendo la epidemia. La situación es igualmente preocupante en otras ciudades de España. Así, "en Barcelona pasan de 30.000 el número de atacados. En Valencia hay enfermos de la misma más de 8.000 personas. En Zaragoza, la cifra sube a diez mil. En Madrid, desciende el número de atacados". Y se confirma, el día 6-Ene.-1890, que "tenemos en Salamanca la epidemia de grippe tal vez más intensa, relativamente, que en Madrid".

- 5° La causa se atribuye a "algunos micrococos"; y también a la situación atmosférica, esperándose, al haber cambiado la velocidad del viento, que los cambios atmosféricos previsibles sean "favorables a la terminación de la epidemia".

3.1.1.3. Datos referentes a tratamientos, extractados de un libro francés (24).

Del "Precis de Pathologie Interne" (24) aparecido en 1907, transcribimos algunas frases que nos muestran el estado de la cuestión en Francia después de la experiencia de las grandes epidemias de 1889-90 y 1898-1900.

Algunas de estas opiniones causan cierta extrañeza. Así, la que dice: "l'étude de la grippe endémique ne représente aucun intérêt".

"Traitement: (...) Dans les formes bénignes, l'antipyrine (2 gr.) surtout associée à la quinine (0,50 à 1 gr.). Le thé, l'alcool, les tisanes sudorifiques, le repos en lit, sont à conseiller".

Y considera que "la facilité des communications qui existe à l'heure actuelle explique la rapidité de sa dissémination"...

3.1.2. Datos acerca de la pandemia de gripe de 1918-19.

Como cuestión previa, convendría aclarar el origen de la expresión "gripe española" que se aplicó a la pandemia de 1918-19, injustificadamente, según veremos.

Aunque se carece de una explicación plenamente satisfactoria, se admite que tal denominación pudo surgir así: Habiéndose detectado durante la Primavera de 1918 los primeros casos de gripe entre los soldados ingleses que se hallaban en Francia, cerca de Rouen (Normandía), la enfermedad se propagó pronto a otros países vecinos (Inglaterra, Italia, España) y a otros más lejanos (EE.UU) como consecuencia de los desplazamientos de las tropas.

No obstante, la posibilidad de que pudiera proceder de EE.UU. también hay que admitirla. En efecto, Kaplan y Webster (25) han señalado que ya el 11 de Marzo de 1918 se había detectado la existencia de un foco en las tropas estadounidenses acampadas en Fort Riley, en Kansas.

Parece ser que los periodistas franceses la habían llamado inicialmente "gripe americana"; pero la circunstancia de ser los soldados norteamericanos sus aliados en el conflicto bélico aconsejaba no asignarles tal vinculación; y, existiendo también casos de gripe en España, se optó por generalizar el uso de esta expresión, que más tarde fue asumido por los alemanes y otros (26).

Asimismo, la enfermedad podría también haberse extendido a partir de más de una localización.

Por otro lado, Pumarola (27) recoge la posibilidad de que es muy probable que la enfermedad llegara a Francia con la presencia de unos 200.000 coolies chinos desplazados hasta el vecino país para colaborar en los trabajos de retaguardia.

Como señala Martín Salazar -según cita Pumarola (27) -, "lo cierto es que en nuestro país la gripe llegó del exterior, probablemente de los países vecinos y por inmigrantes enfermos".

La impropiedad de la desaconsejable denominación "gripe española" se confirma teniendo en cuenta que, a pesar de la elevada mortalidad que ocasionó en España (oficialmente, unas 140.000 víctimas), produjo mayor número de muertes en otros países. La pandemia afectó en tres oleadas sucesivas, de características distintas en cuanto a morbilidad y mortalidad, a casi todos los países del globo; pues se admite que sólo habrían quedado exentos de padecerla Nueva Guinea, la isla de Santa Elena y algunas islas del sur del Pacífico (27). El número de muertes que ocasionó se estima que fue superior al de 20 millones, mientras que la primera guerra mundial habría producido 8 millones, cifras ambas impresionantes. (A este propósito, recuerdo que el recientemente fallecido Profesor Courtois, eminente bioquímico y especialista en Historia, miembro que fue de esta Corporación, consideraba que Francia no se había nunca recuperado plenamente de la Guerra Mundial Primera, a pesar de haber sido potencia vencedora y de haber logrado la reintegración de territorios, según es sabido).

3.1.2.1. La pandemia de la gripe de 1918-19 en Madrid.

Coincidiendo por entonces el estreno de la zarzuela titulada *La canción del olvido*, que contiene el famoso número musical del *soldado de Nápoles*, se conoció popularmente a la gripe con esta denominación. Pero otros nombres, como "*el trancazo*", "*la enfermedad de moda*", etc., también se usaron.

3.1.2.1.1 Datos extractados de la revista "El Siglo Médico" (1918-19) (28).

Del examen de los números correspondientes a Diciembre de 1918 y Enero de 1919, se puede deducir:

- 1° El tema de la gripe preocupó mucho más a los sanitarios españoles en 1918 que en 1889, si se juzga por el contenido de esta revista especializada. (En algunos de sus números se incluyeron en 1918 hasta datos referentes a la epidemia de 1837).
- 2° Se aportan valores estadísticos más precisos que anteriormente. Así, en el n° del 14-Dic.-1918, se incluye la distribución por edades de los "fallecidos diagnosticados de gripe en Noviembre de 1918", que comprende un total de 202 personas (cantidad alta en comparación con la del quinquenio anterior: 15), de los que 101 tenían edades comprendidas entre 20 y 39 años, dato que confirma el hecho apreciado de haber sido este sector de población uno de los más afectados.
Y en el n° del 11-Ene.-1919 de dicha revista se publica otra estadística, correspondiente a la mortalidad de Madrid del mes de Diciembre de 1918, que indica que fueron 150 los fallecidos diagnosticados de gripe (respecto a 18. del promedio del quinquenio anterior), siendo también el grupo de personas de edades entre los 20 y los 39 años el que más sufrió (68 defunciones).
- 3° Es reveladora de la importancia de esta pandemia la elevada mortalidad que sufrió el personal sanitario en toda España. Así, en el n° del 7-Dic.-1918 de dicha publicación, se incluyen 29 fallecimientos ocasionados por gripe, entre los que se hallan el de un catedrático de la Facultad de Medicina de Santiago y el de un farmacéutico de Granada.
- 4° Se recogen opiniones, como las de un médico de la provincia de Soria, quien, advirtiendo que "los tratamientos son ineficaces en la mayoría de los casos", la terapia que él recomienda se basa en: "Cama una semana, ventilación, ligeros purgantes (calomelanos) (...), agua abundante azucarada, dos irrigaciones diarias, caldos y leches"...
Análogamente, otro galeno, éste de Béjar (Salamanca), da cuenta del efecto beneficioso obtenido al practicar sangrías ("hasta seis, la menor de 200 gramos") y administrar heroína, en un caso grave de gripe.

3.1.2.1.2. Datos extractados del periódico "ABC" de Madrid (1918-19) (29).

La consulta de los 20 ejemplares sucesivos de este diario madrileño, correspondientes al intervalo de 21 al 31 de Diciembre de 1918 y al comprendido entre 1 y 10 de Enero de 1919, induce a pensar que el tema de la "grippe" se procura soslayar. En efecto, aun cuando no abundan las crónicas tipo "balance anual" con que los periódicos actuales recogen los principales sucesos ocurridos en el año que acaba de expirar, sí hay alguna de estas reseñas como la titulada "Rasgos de España: del 18 al 19", escrita nada menos que por J. Ortega Munilla en el ABC del 6-Ene.-1919, en la que ni se alude a la gripe.

Ha sido necesario mirar detenidamente esos periódicos para hallar breves noticias como ésta: "Siguen manifestándose los casos graves de broncopulmonías y pulmonías gripales (...). La mortalidad se mantiene en su cifra normal" (ABC, 22-Dic.-1918).

Tampoco del examen de las esquelas fúnebres se puede obtener información adicional, por cuanto en ellas no se indica la causa del óbito, y en bastantes de ellas ni se menciona el dato de la edad, que podría ser orientador.

En todo caso, las condiciones alimenticias debían de ser precarias en general en toda España, aun no habiendo participado nuestro país en la denominada "Gran Guerra", a juzgar por las numerosas noticias en los periódicos de Madrid y Salamanca sobre los problemas de "subsistencias", asentadores de mercados, conflictos en el suministro de alimentos ordinarios como el pan y el aceite, etc.

3.1.2.2 Datos referentes a Salamanca (1918-19).

3.1.2.2.1 Extractados de "La Clínica Castellana" (30).

Un interesante artículo publicado en Junio de 1919 en la revista "La Clínica Castellana", titulado "*La broncopulmonía de la última epidemia de gripe*", del que es autor un eminente médico -que ejerció largos años en Salamanca y fue Catedrático de su Facultad de Medicina-, el **Dr. D. Primo Garrido** (30), recoge patéticamente el testimonio de un aldeano, habitante en una localidad salmantina de unos "800 a 1000 habitantes", quien acudió en solicitud de socorro al Dr. Garrido. Dice así: "En el pueblo hay cuatrocientos enfermos; las gentes, asustadas y despavoridas, tienen abandonado el campo dejando perder sus frutos; no se ven por los caminos más que alguna que otra persona corriendo en busca de menesteres para sus enfermos. Todos los días se mueren seis u ocho; ya a los muertos los entierran sin tocar las campanas. El Camposanto es insuficiente y huele mal, y por si esto no fuera bastante, se han puesto enfermos el médico y el boticario, y a éste se le han acabado los medicamentos".

Dicho Catedrático también insiste en la importancia de las condiciones climatológicas, que -según él- explicarían el hecho de que "la distribución de la broncopulmonía no fue uniforme en la provincia de Salamanca". Este galeno, aunque cita las entonces recientes investigaciones de Nicolle sobre "el virus filtrable" efectuadas en el Instituto Pasteur de París, cree "que el agente productor específico es el bacillo de Pfeiffer". Y como terapéutica, además de los antipiréticos, purgas, alguna sangría (pero no de forma sistemática), menciona el uso de la suspensión coloidal de óxido de estaño, el oro coloidal en inyección intravenosa y la producción de abscesos subcutáneos mediante inyecciones de esencia de trementina, y "no teniendo experiencia sobre el valor de la vacunoterapia", por los resultados de otros autores considera que no parece conveniente su empleo.

[Datos sobre la "epidemia gripal padecida en la provincia de Valladolid en el año 1918" fueron recogidos por R. G. Durán en la revista "La Clínica Castellana" de Mayo de 1918 y resumidos en 1982, con otra interesante información sobre epidemiología de la gripe A, por Rodríguez Torres (31)].

3.1.2.2.2 Datos extractados del periódico "El Adelanto" (1818-19) (32) .

A pesar de que este diario charro en esas épocas tenía "dos ediciones diarias", a diferencia de la precisa información que sobre la gripe se halla en él durante los años 1889 y 1890, en el 1918 apenas contiene noticias referentes a esta pandemia. El problema de las "subsistencias" se ve que es preocupante (y tendría, sin duda, repercusión en el estado sanitario). Así, en el n° del 1-Ene.-1919 se recoge información de haberse autorizado por el "Sr. Ministro de Abastecimientos al Ayuntamiento de Salamanca para adquirir dos vagones de trigo por su cuenta y con objeto de destinarlos a la elaboración de harina para la fabricación del pan de la tahona municipal". Y como balance del año 1918, expresa dicho periódico que "fue un año indecente y fatal, con gripe, guerra, crisis y otros excesos" ...

En el n° del 10-Ene.-1919 se informa haberse adoptado por las autoridades "grandes medidas sanitarias con los portugueses que pasan por la estación de Palencia, y van a las minas de León y Asturias en busca de trabajo"; si bien se añade "está decreciendo la epidemia gripal".

3.1.2.2.3. Datos indicados verbalmente por el Prof. L. Sánchez Granjel referentes a la gripe en Salamanca (1918-19).

Al igual que en otras zonas de la Península Ibérica, la gripe aparece en Salamanca hacia Abril o Mayo de 1918, con manifestaciones suaves. Pero a partir de Octubre de ese año, por el contrario, se señalan casos más graves. (Quizá la proximidad de las ferias anuales de Septiembre, las más importantes, aconsejó restar importancia a algunos brotes detectados; o realmente se intensificó en Octubre la epidemia, como sucedió en otras ciudades).

Un médico militar fue probablemente el primero en detectar en Irún la

presencia de un foco de gripe en jóvenes portugueses, procedentes de Francia, que se trasladaban por ferrocarril a Portugal.

Cuando se localizaba en España a portugueses atacados por la enfermedad, se evitaba rigurosamente su proximidad, al igual que hoy sucede con los pacientes del SIDA. (Esto también se hizo en Bilbao; donde, además, se sacó en procesión a la imagen de la Virgen de Begoña implorando ayuda).

3.1.2.3. Algunos datos de tipo general referentes a la gripe de 1918-19.

3.1.2.3.1. Extractados de libros españoles y franceses casi contemporáneos o posteriores a 1919.

En la obra titulada "**Enfermedades de la infancia**", del Dr. E. Suñer y Ordóñez (33), aparecida en 1921, se recoge con precisión la experiencia de la pandemia acabada de padecer.

Señala este autor que los brotes iniciales surgidos en la Primavera de 1918 fueron benignos y comenzaron en las poblaciones próximas a la frontera francesa, pero también ocurrieron en el litoral mediterráneo, propagándose "hacia el centro de nuestra Península, de tal modo que, como incendio devorador, sumieron a todas las poblaciones, hasta las más pequeñas aldeas, en la más dolorosa desolación (...). Las grandes vías de comunicación, portadoras de sujetos atacados por la dolencia, llevaban la enfermedad a los pueblos inmediatos, y ejemplo de ello son las estaciones de la línea del Norte, en donde se detenían los trenes con soldados portugueses enfermos de gripe, procedentes de Francia".

El autor no se define en cuanto a si la enfermedad se debe al bacillo de Pfeiffer o "a un agente microscópico y filtrable".

Observa que quienes padecieron en Mayo de 1918 "la enfermedad de moda", el "soldado de Nápoles", "se vieron exentos de las complicaciones graves del proceso en la severa epidemia de Otoño", que presentaba frecuentes y graves complicaciones respiratorias (con color cianótico o plomizo de la cara, "expectoración de zumo de ciruela", etc.).

El tratamiento recomendado no difiere del que en 1907 preconizaba el antes citado autor francés: Salicilato sódico, aspirina, quinina, algún purgante (aceite de ricino), sudoríficos y reposo en cama. No obstante, detalla el procedimiento de extraer sangre de convalecientes "adultos y fuertes" para separar su suero, que se administraría por vía intravenosa (en una dosis de hasta 250 ml) a otras personas, habiéndose logrado resultados satisfactorios. (Evidentemente, esta terapia de tipo inmune no estaría exenta de riesgos de carácter anafiláctico). Otro procedimiento para casos agudos que indica es el provocar un "absceso de fijación", mediante inyección de esencia de trementina en el muslo.

En 1931, en el libro francés titulado "**Pratique médico-chirurgicale**" (34), se proponen como remedios los mismos que eran preconizados los años anteriores, aunque se considera "une erreur de purger les grippés en periode aiguë", si bien "on peut se contenter d'assurer l'exoneration intestinale avec des lavages d'intestin" ... Quizá el dato más novedoso que se indica en el tratamiento es de las vacunas "qui pretendent rassembler les agents microbiens les plus souvent rencontrés dans les foyers pulmonaires (pneumocoque, entérocoque, bacille de Pfeiffer, staphylocoque)", si bien se señala prudentemente que "l'opinion médicale est encore fortement divisée à leur propos".

En 1932, un **diccionario enciclopédico abreviado** (35), además de mencionar tratamientos muy parecidos a estos últimamente reseñados, no deja de incluir "los baños calientes de pies (...), en la forma catarral simple", así como "instilaciones de aceite gomenolado en las fosas nasales y gargarismos"; mientras "en la forma pulmonar se recurrirá a la vacunoterapia, añadiendo a este tratamiento ácido salicílico", dice.

En 1949, el "**Manual de Patología Médica**" publicado bajo la dirección del Prof. M. Bañuelos (36) hace una distinción entre influenza o gripe

pandémica y gripe endémica no pandémica. Para la primera, toma "como tipo la epidemia de 1918 al 21" señalando que es producida "por un virus filtrable, y que, por lo tanto, el bacilo hemofílico de Pfeiffer, *Bacillus influenzae*, no es más que un germen de infección secundaria, cuando se le encuentra". Se extiende detenidamente en el aspecto del contagio por las gotitas de la saliva, y describe el resultado de un estudio de un tal Jennison que ha demostrado mediante película cinematográfica como "al hablar y pronunciar las consonantes f, p, q, s y otras [se] proyectan gotitas en el aire en cifras de millares". Destaca, además, que "no existe ningún medicamento específico capaz de curar, por sí solo, la influenza"; sin embargo, indica que el empleo de sulfamidas ha producido resultados "excelentes, y por ello debe ser práctica general emplear una sulfamida a partir del segundo día de enfermedad, en el caso de ser probables las complicaciones".

La "gripe epidémica no pandémica" ("tracazo" o "gripe estacional") la relaciona con la presencia de bacterias y con los virus "C y D [que] parecen aproximarse más a las características que ofrecen los resfriados comunes". (Es sabido que el virus tipo D no se reconoce en la actualidad como tal virus gripal. Del C nos ocuparemos más adelante).

3.1.3. Datos correspondientes al período 1968-72.

En el artículo aparecido en "**The Practitioner**" de Marzo de 1968, escrito por el especialista **H. G. Pereira** (37), se hace una adecuada revisión del tema de la influenza o gripe y se recogen resultados tales como los de Davenport que "han demostrado que los individuos infectados con subtipos de virus de la influenza A responden siempre con aumento de anticuerpos, dirigidos principalmente contra el virus responsable de la primera infección (...) ('pecado antigénico original', Francis, 1960)". Asimismo, "a falta de conocimientos más exactos en este terreno, parece ser más seguro para la vacunación el recurrir a las cepas más recientes". En cuanto al uso de agentes quimicoprofilácticos, confiesa que "los resultados han sido decepcionantes, en general, aunque unos pocos componentes han mostrado cierta esperanza", entre ellos el clorhidrato de amantadina (aun cuando Sabin, en 1967, lo había criticado severamente).

Heath (38) en el mismo volumen, manifiesta mayor indecisión en lo referente a la utilidad de la amantadina.

En el volumen de Febrero de 1972 del "The Practitioner", Rubenstein y Tyrrell (39) señalan que desde la revisión anterior, de 1968, no se han introducido nuevos agentes en la clínica, aunque los estudios recientes confirman el valor de "la amantadina para la profilaxis de la gripe A". No obstante, apunta que "parece que no es aconsejable el uso generalizado de amantadina durante las epidemias de virus, especialmente ante los efectos secundarios" y ante el hecho de la "ineficacia del tratamiento" en algunos casos, "sin ningún motivo claro". (En el apartado 4.5 del presente trabajo se señala que en la cepa del virus de la gripe resistente a la rimantadina la actividad sialidásica no aparece modificada respecto a la hallada en las cepas sensibles a dicho fármaco).

3.1.4. Conclusiones que se deducen de los antecedentes históricos examinados.

Aun cuando la revisión aquí efectuada corresponde a una muestra fragmentaria y reducida, tanto en lo que se refiere al tiempo como a las localidades analizadas, se ha procurado, en cuanto al primer aspecto, centrar la atención (de una manera sucesiva) sobre algunos períodos cruciales en la aparición de dos pandemias de gripe especialmente significativas; y, en lo concerniente a las zonas, se ha referido a ciudades como Madrid, donde la información podría ser abundante y a una capital de provincias, Salamanca, asimismo dotada de algún periódico que ya existía antes de la pandemia de 1889 (y perdura en la actualidad).

Conclusiones que se pueden deducir:

1° Es escasa relativamente la información documentada, tanto en revistas especializadas como en la prensa diaria analizada, acerca de las pandemias de gripe de 1889-90 y de 1918-19.

2º En Literatura, tanto española como extranjera, no conocemos que se haya utilizado el filón de temas que hubieran podido surgir fácilmente como episodios más o menos novelados, fundados en hechos ocurridos durante las dos pandemias de gripe mencionadas. Y, sin embargo, ello hubiera sido sencillo; (recordemos la descripción, aquí indicada, del aldeano que va a visitar al Dr. Garrido). Obsérvese el contraste con otras epidemias, como las de peste, que dieron origen a obras maestras, como "El Decameron" de Boccaccio, o "La peste" de Camus; o la de fiebre amarilla, utilizada por la fantasía de E. Allan Poe. Tampoco escritores-médicos, como Baroja, coetáneo además de la gripe de 1918, han utilizado este tema. Y Cajal (40) se refiere a ella en breve comentario como el siguiente, en su obra "Charlas de Café":

"El hombre (...) es el amado de los microbios. Un aficionado a la tauromaquia compararía de buen grado nuestra vida a la lidia de un toro en la plaza. Pícanle, primeramente, el sarampión, las viruelas y la escarlatina; banderilléanle, después, la fiebre tifoidea, la gripe y la tuberculosis"...

3º Los Gobiernos (central y provinciales) de cada época procuraron evitar que se difundieran noticias alarmantes sobre estas pandemias.

4º La carencia de conocimientos realmente científicos sobre la causa de la gripe hasta 1933 podría disculpar la falta de adopción de unas medidas racionales para combatir dichas pandemias. Pero menos disculpable podría ser el que todavía en la década de los años 1940 no se admitiera del todo el que la gripe era causada por virus, aferrándose a viejos conceptos referentes a bacterias -que pueden aparecer, pero como acompañantes-, o incluso atribuyendo una importancia excesiva a las circunstancias atmosféricas, al igual que en la Edad Media.

5º En este breve estudio comparativo, hemos podido apreciar como la terapia preconizada para luchar contra la gripe no difiere mucho entre 1889 y los años finales de la década de 1940. La introducción de las vacunas (en cuya segunda generación nos hallamos) (41) ha sido afortunadamente decisiva, complementada con

la creación posterior de las redes de alerta, así como con la utilización de fármacos como la rimantadina en algunos países (41).

6° El estudio de algunos aspectos de la pandemia de 1918-19 no se puede hacer más que por vía indirecta, principalmente mediante el análisis inmunológico en personas que sobrevivieron a aquella infección. Por tanto, no se tiene una fuente de conocimiento de los virus como el que se posee sobre las epidemias que han ocurrido en 1957 o en 1968.

7° Las condiciones sanitarias deficientes de los años 1918 y 1919, agudizadas por la escasez de alimentos (según hemos indicado) podrían explicar sólo parcialmente la enorme mortalidad de dicha pandemia; así, en zonas no castigadas directamente por la guerra, como los EE.UU., también se produjeron numerosas víctimas. Autores hay que consideran no existe todavía -y quizá nunca la haya- un explicación satisfactoria acerca de este punto. Lo que sí parece muy probable es que tal pandemia coincidió con un cambio que pudo afectar profundamente la biología molecular de los virus de la gripe; (véase más adelante).

"Con frecuencia se pregunta qué consecuencias prácticas puede obtener el hombre del progreso de la Biología Molecular. Es indudable que el progreso de las ciencias básicas encuentra aplicaciones más tarde o más temprano".

(S. Ochoa, 1988) (42).

"Nunca se les pregunta a los jugadores de fútbol para qué sirven; ni a los de ajedrez".

(L. F. Leloir, 1979) (43).

3.2. Aspectos económicos de la gripe

Se considera que la gripe sigue siendo actualmente, después de la tuberculosis, la enfermedad infecciosa que ocasiona mayor número de muertes en España.

Una encuesta (44), que recoge datos de 1981, revela, sin embargo, que es una de las enfermedades que reciben menos tratamiento, sobre todo en comparación con las reumáticas y las cardiovasculares.

No obstante, la preocupación por la gripe, dada su aparición habitualmente anual, que afecta a un amplio sector de la población y con riesgo especial en ancianos y enfermos (incluso sin tratarse de epidemias de gravedad, que se suelen presentar además cada 10-20 años), así como por las pérdidas laborales que ocasiona, es una realidad y una auténtica preocupación social que constituye un reto aún en nuestros días.

Piénsese que, solamente durante el período de los veinte años comprendidos entre 1967 y 1987, el número de muertes producidas directa o indirectamente (a causa también de infecciones pulmonares asociadas, etc.) por la gripe en el mundo se calcula en unas 500.000.

Como el Profesor Dubois (45) resumía en una interesante reunión europea sobre la gripe celebrada en Madrid en Octubre de 1989, "la grippe est une maladie dont la morbidité et la letalité sont loin d'être négligeables sur les plans sanitaires, sociaux et économiques".

En 1988-89 se habrían distribuido en Francia entre la población anciana -con coste reembolsable para los de 70-74 años y pacientes crónicos- 2.094.866 dosis de vacuna, con un coste total de 99.434.000 francos (equivalentes a unas 1.829.585.600 pts.). En las campañas de 1984-85 y 1985-86, este coste fue, aproximadamente, la mitad, 55 % y 52 %, respectivamente, respecto a 1988-89.

En España se ha estimado en unos 2.217.366.310 pts. la cantidad consumida en la adquisición de vacuna antigripal, en 1985, habiendo sido de 2.120.000.000 pts. en 1983 (46).

Otro estudio referente a España indica que las pérdidas en "coste social y personal" habrían sido de aproximadamente 57.832.000.000 en 1984-85.

Los economistas han calculado que en el caso de la gripe -a diferencia de lo que ocurre con otras afecciones- el coste por absentismo y falta de producción es notablemente superior al ocasionado por los cuidados sanitarios (47).

Finalmente, entre los animales domésticos como las gallinas, alguna epizootia como la sufrida en 1983 en EE.UU. causó la muerte del 80 % de estos animales, habiéndose tenido que sacrificar unos 17 millones de gallinas para erradicarla de algunas zonas (lo que supuso unos 61 millones de US \$).

Quizá por todo ello, aún en 1973 (48) se la denominaba "la última de las grandes plagas". (Muy probablemente esta denominación le haya sido arrebatada últimamente por otra enfermedad de origen también vírico: El SIDA).

"Importa consignar que los descubrimientos más brillantes se han debido, no al conocimiento de la lógica escrita, sino a esa lógica viva que el hombre posee en su espíritu".

(S. Ramón y Cajal, 1897) (49).

3.3. Peculiaridades de los virus de la gripe.

3.3.1. Nomenclatura.

Son la nucleocápsida (formada por las nucleoproteínas NP y el ARN, al que envuelven helicoidalmente) y la proteína M (véase más adelante) antígenos internos que permiten distinguir tres tipos de virus de la gripe: A, B y C. Pero son los antígenos de superficie (hemaglutinina, HA, y neuraminidasa o sialidasa, NA) los que definen los subtipos propios del tipo A.

En la nomenclatura vigente se expresa, para los virus humanos: El tipo (A, B o C); el nombre de la localidad donde se encontró la cepa o estirpe; el número de ésta; y el año (sólo las dos últimas cifras), todo ello separado por una barra inclinada. Para los virus del tipo A (únicos que presentan subtipos) se señala, además, entre paréntesis el subtipo de hemaglutinina (abreviadamente indicada como H, y el de neuraminidasa, N, seguidos de un número arábigo. Ejemplos: A/Singapore/6/86 (H1N1); A/Shanghai/11/87 (H3N2); B/Yamagata/16/88. Precisamente estas tres cepas son las que han integrado la vacuna recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 1989-90. En el caso de tratarse de virus de procedencia animal

se incorpora además el nombre de la especie animal de donde se aisló, indicando este dato entre los del tipo y la localidad.

Otras nomenclaturas que empleaban abreviaturas como "av", "eq", "sw" para referirse a las hemaglutininas o neuraminidasas de virus de aves, équidos o cerdos ("swine") han sido desplazadas por la oficial de la Organización Mundial de la Salud del año 1980, que ha establecido las correspondientes equivalencias, logrando incluir en las 13 hemaglutininas y las 9 neuraminidasas todos los subtipos (humanos y animales) hasta ahora conocidos.

3.3.2. Algunos datos sobre la composición de los virus de la gripe.

Existiendo obras modernas de Microbiología o Virología (50, 51) que describen adecuadamente lo referente a la composición, ciclo biológico y epidemiología de los virus de la gripe, y disponiéndose de otras publicaciones como libros especializados (17, 52, 53), artículos amplios o revisiones sobre ciertos componentes u otros aspectos de dichos virus (54-60), así como de alguna revisión muy reciente en español (41), únicamente resumimos algunos datos acerca de la composición del virus de la gripe tipo A en la Tabla II.

Tabla II. COMPOSICION DEL VIRUS DE LA GRIPE TIPO A

Segmento de ARN	Proteína o polipéptido codificada	Peso Mol. x 10 ³ (cada monómero)*	Nº moléculas	% de prot. totales	Funciona como	Observaciones
1	PB(P1)	>			Transcriptasa Biosíntesis de ARN ⁺	Proteínas internas que se hallan en pequeña proporción
2	PB(P1)	81-94	30-60	1,5-2,7	Transcriptasa Biosíntesis de ARN ⁺	
3	PA(P2)				Transcriptasa Biosíntesis de ARN ⁻	
4	HA	75-85*	640-930	24-35	Hemaglutinina	(Véase Tabla III)
5	NP	55-60	500-940	17-26	Subunidad de la nucleocápsida	-----
6	NA	55-70*	110-240	3-7	Neuraminidasa	(Véase Tabla IV)
7	M1	21-27	2500-3120	33-46	"Membrana" o matriz de la envoltura	Asociada a la capa interna de los lípidos de la envoltura
	M2	15	?	?	?	-----
8	NS1	25	-	-	No estructural	-----
	NS2	11	-	-	No estructural	-----

El nombre de **hemaglutinina** (HA) alude a la propiedad que tienen los virus de la gripe de aglutinar los hematíes, característica que ha facilitado la identificación y la purificación de estos virus. Desde los trabajos de Hirst (en 1941) se admite que la hemaglutinación por dichos virus y la fijación de éstos por la superficie de cualquier célula hospedadora tienen gran importancia en la propagación del virus.

La hemaglutinina es una glicoproteína de forma alargada (10 x 4 nm) constituida por un trímero, cada uno de cuyos tres monómeros termina en una parte redondeada. Su poder inmunógeno (capacidad de provocar la formación de anticuerpos) es muy superior al de la neuraminidasa. Desde que en 1981 Wiley, Skehel y Wilson determinaron su estructura tridimensional (55), se ha avanzado notablemente en el conocimiento de las interacciones virus-célula hospedadora. Se halla distribuida uniformemente en la cubierta vírica, a diferencia de la neuraminidasa (que lo está de forma irregular, "arracimada"), y en número superior de moléculas (unas 4-9 veces más) al de ésta. (Otros detalles se indican en la Tabla III).

En cuanto a la **neuraminidasa** o **sialidasa** (EC 3.2.1.18), puede añadirse a lo indicado en la Tabla IV que el establecimiento de la estructura tridimensional, en 1983, por Varghese, Laver y Colman (54) de la neuraminidasa N2 (perteneciente al subtipo A del virus de la gripe), compuesta por 469 aminoácidos, ha constituido un aspecto de gran importancia, dadas las particularidades de esta glicoproteína.

Tabla III. HEMAGLUTININA (HA): 13 SUBTIPOS

Composición y estructura

Es una glicoproteína. Probablemente, la porción glucídica estabilice las estructuras terciaria y cuaternaria o proteja frente a reconocimiento inmunitario.

Existe homología estructural entre algunas H3 y H2, que es del 36% para HA1 y del 52% para HA2.

Es un trímero.

El análisis secuencial de los genes que codifican la HA indica (según Palese y col.) que los virus B de gripe evolucionan en el hombre más lentamente que los A y más deprisa que los C.

Situación

HA2 (porción C terminal) está anclada parcialmente en la envoltura vírica. HA1 (porción N terminal) está completamente fuera.

Actividad

Radica en la cavidad situada en el extremo exterior.

Tir, en 98, y Trp en 153 son aminoácidos muy importantes.

La única diferencia en cuanto a glicosilación entre una cepa virulenta y una avirulenta es la ausencia en HA1 de un resto glucídico unido a la Asn 11.

Función

Unión con receptores (que contienen ácidos siálicos); si es con hemáticas, hemaglutinación (sin necesidad de HA → HA1 + HA2); esta escisión sí es indispensable para la "fusión" y subsiguiente infecciosidad.

Masa molecular

HA —————> HA1 + HA2
75.000 - 85.000 50.000 - 55.000 25.000 - 30.000

Tabla IV. NEURAMINIDASA (NA) = SIALIDASA: 9 SUBTIPOS

Composición y estructura

Es una glicoproteína.

No sometida a "procesado" proteolítico (maduración) durante su biosíntesis, a diferencia de la HA.

Sus cabezas son ricas en estructura β .

Hay similitud estructural entre los tres tipos de NA.

Los grandes cambios antigénicos resultan de "reagrupamientos" (= "reassortments") génicos, no de mutaciones "puntuales".

La homología (principalmente en las cabezas) entre N1 y N2 es del 40%.

Es un tetrámero. La NA del virus A consta de 460 ± 10 aminoácidos.

Recientemente han sido cristalizadas dos NA de virus B.

Actividad

Radica en la cavidad o "cráter".

Los 4 centros activos están a 40 Å.

La unión con el ácido siálico se cree no altera la estructura 4^{aria} .

Se han producido alteraciones cerca del sitio activo en los cambios antigénicos grandes del periodo 1957-75.

Sólo el tetrámero (y no los monómeros) es la forma activa.

Es una exoenzima (EC 3.2.1.18) que cataliza la hidrólisis de enlaces sialil-(α 2 \rightarrow 6) y (α 2 \rightarrow 8), aunque con distinta eficacia.

Función

Liberación de los viriones recién formados, de la superficie externa de la célula hospedadora.

Evita la agregación y acumulación de los mismos.

Actualmente, se cree improbable su participación en la etapa de penetración de los virus, aunque (según Scholtissek) sería necesaria para la infección primaria del tracto respiratorio donde destruiría parcialmente las glicoproteínas. Por otro lado, Roth y col. la consideran implicada en el proceso de la fusión.

La estructura de la sialidasa del virus de la gripe tipo B se conoce menos que la de la A; pero se sabe que presenta similitud y también algunas diferencias con ella. Recientemente se ha descrito la cristalización de dos neuraminidasas de virus de la gripe tipo B (61).

Por último, en lo referente a la *O*-acetilesterasa, hace poco tiempo descubierta como enzima peculiar del virus de la gripe tipo C, un resumen acerca de la misma se incluye al final de este trabajo, juntamente con algunos de los resultados experimentales por nosotros conseguidos (sección 5).

4. RESULTADOS SOBRE LA SIALIDASA DE LOS VIRUS DE LA GRIPE TIPOS A Y B.

4.1. Separación, aislamiento y purificación de la misma.

Hallándose la sialidasa en la capa externa de la envoltura del virus, la determinación de su actividad enzimática se puede intentar hacer empleando tanto el virión entero (a condición de que se halle puro) como la enzima separada de la superficie vírica. Ahora bien, en el segundo caso es indispensable tratar de conseguir la liberación máxima de moléculas enzimáticas y con el menor deterioro de su actividad.

Esta liberación puede hacerse ya sea mediante el uso de agentes proteolíticos, que "cortan" la cadena protídica en zonas próximas a su sitio de anclaje en la envoltura periférica, o bien con detergentes (aniónicos o neutros), o con disolventes que degradan la bicapa lipídica.

Entre los agentes proteolíticos más usados se hallan la tripsina, la quimotripsina y la proteasa extraída del *Bacillus subtilis*, mientras que los detergentes más empleados son el dodecilsulfato sódico, el Triton X-100, el Tween 20 y el NP-40.

Nosotros (62, 63) usamos la bromelina como enzima proteolítica. Paralelamente, en otros ensayos usamos el detergente *N*-lauroilsarcosina. Nuestro trabajo -publicado dos años antes de conocerse la estructura tridimensional y la situación del sitio activo de la enzima (descritas por Varghese y colb. en 1983) (54)- consiguió averiguar que el uso de ambos agentes permite una liberación adecuada de la neuraminidasa, puesto que la actividad enzimática se mantiene después de ambos tipos de tratamientos. No obstante, según era previsible, la actividad, el tamaño molecular e incluso la constante de Michaelis, K_m (sobre algunos sustratos) muestran diferencias según se trate de la enzima obtenida por uno o por otro procedimiento. En efecto, la sialidasa resultante del tratamiento proteolítico con bromelina ha perdido parte de su composición (muy probablemente la introducida en la bicapa lipídica y opuesta al lugar donde se halla el sitio activo), ya que su masa molecular (del orden de 210.000 daltones) es menor que la obtenida por alteración de la bicapa

lipídica mediante el detergente *N*-lauroilsarcosina (en que resulta una sialidasa de masa molecular de unos 220.000 daltones). Estas diferencias quedaron confirmadas en el análisis de los porcentajes de aminoácidos componentes de ambas neuraminidasas. Asimismo, averiguamos que los valores de sus K_m diferían cuando usamos *N*-acetilneuraminil-lactosa como sustrato, pero no cuando se emplearon otros sustratos. Asimismo, el grado de hidrólisis fue diferente respecto a la glicoforina (sustrato usado por nosotros, creemos que por primera vez, en el estudio de esta enzima). También los puntos isoeléctricos, pI, de la enzima liberada por ambos procedimientos fueron distintos.

Por otro lado, la técnica de electroenfoque (o electrofocalización) utilizada en estos estudios permitió conseguir no sólo la determinación del pI de cada una de las dos neuraminidasas aisladas y, por tanto, su caracterización, sino también la purificación de ambas. Por ello, este procedimiento analítico puede emplearse con finalidad semipreparativa, aun cuando ello ocasione una pérdida de actividad de aproximadamente el 20 % (64).

4.2. Métodos de valoración de actividad sialidásica.

Existen diversos métodos para la medida de la actividad sialidásica tanto si se usa el virus intacto como si se emplea la enzima liberada del mismo. En el primer caso, es necesario cerciorarse no sólo de la purificación adecuada del virus sino de que se halle en concentración suficiente como para poder ser medida su actividad neuraminidásica. Esto último obliga al empleo de métodos suficientemente sensibles, como es lógico. En el segundo caso (empleo de la enzima como tal), hay que comprobar que el proceso de su separación y purificación no ha dañado (a lo menos gravemente) la citada actividad.

Los resultados de un estudio comparativo nuestro sobre el uso de varios métodos para la valoración de la actividad sialidásica de virus de la gripe tipos A y B, y de la puesta a punto por nosotros de varios procedimientos para mejorar aquéllos (65, 66), pueden resumirse así:

El método de Santer, que determina la concentración del metoxifenol liberado por la enzima a partir del sustrato *N*-acetilneuraminil-metoxifenol (65),

posee una sensibilidad doble de la del método que por acoplamiento de tres reacciones valora la actividad por la **medida espectrofotométrica de la concentración del NADH** finalmente producido en la reacción acoplada (66), concentración que se corresponde, mol a mol, con la del ácido siálico liberado.

Ahora bien, esta sensibilidad se incrementa unas 10 veces efectuando tal medida no por espectrofotometría sino **por espectrofluorimetría** (67), llegando a ser dicha sensibilidad similar a la del método del tiobarbiturato (en sus modalidades de Warren o de Aminoff). El procedimiento espectrofluorimétrico puesto a punto por nosotros permite una adecuada valoración enzimática usando virus (sin necesidad de aislar la enzima) y evita las interferencias que sustancias como la sacarosa (empleada habitualmente en algunas etapas de la centrifugación para la purificación del virus) ejercerían en el método del tiobarbiturato, según es sabido.

Todavía hemos aumentado la sensibilidad en la determinación del NADH midiendo la concentración de éste **por bioluminiscencia** (68), con lo que la valoración de concentraciones tan bajas como 2 nanomoles de ácido siálico medibles por el procedimiento espectrofluorimétrico hemos llegado a rebajarlas hasta 5 picomoles (equivalentes a 1,5 nanogramos) de dicho ácido. Es decir, la sensibilidad es unas 1.000 veces superior a la del procedimiento del tiobarbiturato, y unas 40 veces mayor que la del método isotópico que usa gangliósidos marcados con tritio, evitándose los inconvenientes de los procedimientos isotópicos. La limitación en el empleo de la técnica bioluminiscente radica actualmente en la necesidad de disponer de instrumentos (luminómetros) adecuados -aunque pueden suplirse parcialmente adaptando contadores de centelleo-, y en la necesidad de reactivos de pureza no sólo química sino microbiológica.

Otro método comúnmente utilizado es el que se funda en la determinación de la **fluorescencia producida por la 4-metilumbeliferona** liberada por la acción enzimática a partir del metilumbeliferil—*N*-acetilneuramínico. Probablemente las dos desventajas principales de este método consisten en la estabilidad escasa del sustrato, y en el hecho de ser éste un compuesto artificial, aspecto que no debe olvidarse, ya que aun siendo los sustratos artificiales a veces mejor escindidos por las enzimas que los naturales (65), es evidente que es sobre éstos donde actúan las enzimas *in vivo*. En general, una buena solución se halla en el empleo paralelo de los sustratos, de ambos tipos, que

resulten más convenientes para cada enzima.

4.3. Características de la sialidasa de los virus de la gripe tipos A y B.

4.3.1. De los subtipos A.

Tres cepas del virus de la gripe tipo A (H1N1, H2N2 y H3N2), exactamente la A/England/333/80 (H1N1), la A/Leningrad/80 (H2N2) y la A/Hong Kong/X31/68 (H3N2), procedentes del Instituto Pasteur de París (C. Hannoun), fueron comparativamente analizadas en su actividad sialidásica con objeto de averiguar si la aparición de subtipos o variantes venía acompañada o no de cambios que afectaran a la actividad enzimática. Para ello, medimos dicha actividad directamente en los virus purificados (sin liberar la enzima) usando tanto sustratos sintéticos (metilumbeliferil—*N*-acetilneuramínico) y glicoproteínas (fetuina, orosomucoide y mucina de la glándula submandibular bovina). La actividad sialidásica respecto al oligosacárido se determinó por el procedimiento espectrofluorimétrico (antes comentado) del NADH; en el caso de las glicoproteínas, el ácido siálico liberado hubo de ser valorado por el método del tiobarbiturato.

Los resultados obtenidos (69) señalaron que existen diferencias cuantitativas en los siguientes parámetros correspondientes a la actividad sialidásica de los tres subtipos analizados: pH óptimo, estabilidad térmica, K_m y V_{max} . Concretamente, la cepa estudiada del subtipo H2N2 presentó la mayor actividad y la especificidad más elevada respecto a dos sustratos, así como el mayor cociente V_{max}/K_m en comparación con las otras dos. No obstante, el perfil de inhibición frente a dos compuestos inhibidores competitivos fue similar para los tres subtipos estudiados.

4.3.2. Características de la sialidasa de virus de la gripe tipos A y B, comparativamente.

De modo análogo a como se indica en el epígrafe anterior, se determinó la actividad sialidásica de tres cepas de virus de la gripe tipo B (material no muy investigado desde este punto de vista) en comparación con tres cepas del subtipo A (H3N2), todas ellas en circulación durante el período de 1983 a 1986. Exactamente, fueron investigadas la cepa B/URSS/83, la B/URSS/85 y la B/Ann Arbor/86; y las A/Texas/85 (H3N2), A/Leningrad/83 (H3N2) y A/Caen/85 (H3N2), todas ellas aisladas en el Instituto Pasteur.

La actividad y la V_{max} fueron mayores para la neuraminidasa de las cepas del tipo A que para la del tipo B (70). Estos resultados sugerirían que el proceso evolutivo de la sialidasa de ambos tipos de virus se desarrolla de forma no coincidente -lo cual ha sido confirmado por otros datos procedentes de varios autores (71)-, siendo de mayor eficacia la sialidasa perteneciente al tipo A. (Recuérdese que, a diferencia de ella, la sialidasa del tipo B es mucho menos conocida en su composición y estructura). De modo análogo a lo antes obtenido en el estudio con inhibidores, el comportamiento de las sialidasas de ambos tipos (B y A) fue similar frente a los dos inhibidores estudiados.

4.3.3. Características de la sialidasa del virus de la gripe tipo A en animales.

Es sabido que, entre los humanos, especialmente mediante gotículas que se distribuyen al hablar, con la saliva, y sobre todo al estornudar (verdadero "aerosol"), se transmiten fácilmente gérmenes patógenos que penetran por el tracto respiratorio, llegando a la tráquea. En el cerdo se ha demostrado que también por vía ocular puede producirse contagio.

El hecho de que la mayor parte de las pandemias o grandes epidemias procedan de Asia, donde tradicionalmente ha habido mayor acercamiento en las

condiciones de vida ordinaria entre hombres y cerdos que en Europa, apoya esta idea. Por otro lado, existen pruebas de que algún subtipo de gripe, como el H1N1, que no estaba en circulación en la especie humana en 1976, pero sí en el cerdo, fue el responsable del fallecimiento de un "marine" ese año en EE.UU. Se considera que la gripe de 1918-19 pudo asimismo tener lugar a partir de variantes antes existentes en el cerdo. No obstante, también el paso de virus del hombre al cerdo o a animales domésticos (sin repercusión apreciable en este caso) está comprobado.

Menos fácil ha sido la demostración del contagio de aves al cerdo; pero se ha señalado algún caso. Y aún más difícil ha sido la comprobación del contagio desde cerdo a aves.

En lo que concierne a éstas, tanto en especies domésticas (sobre todo pavos) como en las salvajes (especialmente patos) se han detectado cepas muy similares, en cuanto a las características de hemaglutinina y neuraminidasa a las de localización humana.

Al igual que entre humanos es fácil el contagio, también esto ocurre entre los cerdos, por la proximidad en sus lugares de vida. Por otro lado, la confluencia de gran cantidad de aves en algunos sitios (con motivo de las migraciones) favorece el intercambio de virus, con posibilidad de aparición de nuevos subtipos o variantes. (Téngase presente que se conocen con cierto detalle tres grandes sistemas migratorios en el mundo: Desde el Norte de Europa hacia el Sur y Africa; desde el Norte de América hacia la Central y la del Sur; y desde el NE de Asia hacia su SO y Australia). Es decir, que al mecanismo de contagio dentro de una misma especie se añade la posibilidad real de contagio interespecífico, pues para los virus de la gripe no hay tales barreras (72). Ahora bien, eso no significa que la patogenicidad sea la misma para las distintas especies. En efecto, parece ser que algunas aves (sobre todo salvajes) soportan mejor en general la gripe que otras especies infectadas por las mismas variantes de virus.

Como explicación de todo ello, además de las características inmunológicas peculiares, no hay que olvidar que el mecanismo de penetración de los virus de la gripe en las aves es a través del tracto digestivo, hallándose abundantemente los virus en la cloaca y en las heces de las aves e incluso en las aguas de los lagos donde se reúnen, adonde van a parar sus excrementos. Además,

conviene recordar que la temperatura media de las aves es de 41-42° C.

Con objeto de determinar si el paso por el tracto digestivo, soportando un pH ácido, y la temperatura superior a la del hombre pudieran repercutir en las características de la sialidasa de las aves, hemos estudiado comparativamente la actividad sialidásica en muestras procedentes de patos salvajes, cerdos y humanos; y hemos encontrado diferencias (73, 74). Así, la máxima termoestabilidad a 40° corresponde a la neuraminidasa de los patos salvajes, siendo intermedia en la enzima de humanos, y notablemente menor en la correspondiente a cerdos. También, resultados paralelos a éstos hemos obtenido en lo que a resistencia a valores ácidos de pH se refiere (73, 74).

Este comportamiento diferente entre la sialidasa procedente de mamíferos y la de aves puede ser la expresión genética de virus que evolucionaron durante un prolongado período en las aves, pues se considera que solamente aquellos virus de aves que tengan un genoma de composición óptima pueden perdurar en la Naturaleza, siendo la temperatura de las aves (40-41° C) un factor de selección de tal genoma. En efecto, en contraste con el tropismo y penetración de los virus de la gripe en mamíferos (que siguen la vía respiratoria), en las aves estos fenómenos se realizan hacia el colon, a través de tramos del tracto digestivo con valores de pH bajos. El mantenimiento de la actividad sialidásica se explicaría como resultado de un mecanismo de adaptación.

Además del hombre y el cerdo, otros mamíferos como el caballo se sabe que pueden ser infectados por gripe, aunque los équidos la soportan bien. En cambio, el hurón es particularmente sensible, como lo es el visón (ocasionándose a veces pérdidas cuantiosísimas en los criaderos de estos animales en Escandinavia y la URSS). Recientemente, también se han estudiado las variantes de virus de gripe halladas en ballenas y focas, animales que pueden ser afectados gravemente; y en murciélagos.

Este "trasiego" de virus de la gripe entre diferentes especies puede contribuir a explicar hechos como los siguientes: (a) Infecciones "dobles" en ballena, con virus H13N2 y H13N9 cuyas H13 son similares a las H13 de gaviotas; (b) existencia de una neuraminidasa N9 dotada de actividad hemaglutinante, que ha sido aislada de ballena y de golondrina de mar; (c) formación de recombinantes genéticos de virus A (H7N2) capaces de biosintetizar a 40° neuraminidasa que no es activa enzimáticamente y que no

se incorpora a las partículas infecciosas (según ha deducido Scholtissek); (d) circulación simultánea, en el hombre, de cuatro subtipos de virus A y de uno de tipo B. Todas estas y otras circunstancias nos indican que la pervivencia de los virus de la gripe se ve facilitada de múltiples maneras, por lo que combatirlos resulta una tarea ardua.

4.4. Efecto de algunos inhibidores sobre la actividad sialidásica de virus de la gripe.

El conocimiento del ciclo de reproducción del virus de la gripe (41) presenta no sólo el interés general de todo descubrimiento científico sino la posibilidad de búsqueda racional de sustancias que puedan bloquear alguna de sus etapas (con tal de que no dañen la célula hospedadora), sustancias que se convertirían en potenciales agentes antigripales.

Si resulta difícil impedir artificialmente la participación de la hemaglutinina (con objeto de bloquear el ciclo vírico), aparentemente se podría intentar inhibir la actividad de la neuraminidasa, por su importancia en la etapa decisiva de liberación del virus. Ensayos efectuados por varios autores en este sentido han producido escasos resultados.

Por otro lado, a veces se han considerado como inhibidores sustancias como algunos derivados de la isoquinoleína, cuando en realidad no eran tales inhibidores sino agentes que interferían en alguna etapa de la reacción del tiobarbiturato, empleada en la determinación de la actividad enzimática.

Introduciendo alguna modificación en ese procedimiento, ya en 1974 M. Cabezas (75) encontró que diversas sales de mercurio eran inhibidores no competitivos *in vitro* de la sialidasa de estos virus; ahora bien, tales compuestos son particularmente tóxicos. En otro caso, el uso de inhibidores de tipo competitivo no daría tampoco resultados prácticos, dadas las limitaciones previsibles inherentes a tal mecanismo.

La búsqueda de un inhibidor de la sialidasa vírica, que actuase no sólo

in vitro, y carente de toxicidad, sigue constituyendo una difícil meta, en la que se sigue trabajando en diversos laboratorios (76).

4.5. Actividad sialidásica en virus de la gripe tipo A resistentes sensibles a la rimantadina.

Algunos datos sobre la rimantadina han aparecido en nuestra publicación (41) de 1990 y otros se detallan en la Tabla V. En el uso de la amantadina, y después en el de la rimantadina (que debe desplazar al de la primera), se ha comprobado por varios autores: 1° Que ambas sustancias sólo son activas frente al virus de la gripe tipo A y no sobre el B (lo que resulta difícil de explicar), no siendo activas tampoco sobre el C. 2° Que algunas cepas del virus tipo A, a su vez, son más sensibles que otras. 3° Que pueden presentarse, a lo menos *in vitro*, cepas resistentes a estos fármacos.

No habiendo encontrado ninguna referencia acerca de si en estas cepas resistentes la actividad sialidásica quedaba o no modificada, procedimos a determinar comparativamente los parámetros más representativos de dicha actividad en una cepa resistente y en otra sensible. Los resultados obtenidos (77-79) han sido prácticamente coincidentes para ambas; por lo que puede deducirse que la resistencia a la rimantadina no tendría influencia en el sitio activo de la sialidasa vírica.

Tabla V. AMANTADINA Y RIMANTADINA:

ANTECEDENTES SOBRE SU USO

Año

- 1963 G. C. Jackson (en Chicago) estudia un compuesto (amantadina), de Du Pont de Nemours, en voluntarios frente a la gripe (H3N2).
- 1966 La "Federal Drug Administration" (FDA) aprueba su uso (preventivo), en EE.UU.
- 1968 Du Pont sugiere que su producto es útil para combatir el subtipo de gripe recién aparecido (H3N2). Esta propaganda resultó contraproducente o inútil.
- 1973 La FDA aprueba el uso de la amantadina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 1976 La FDA, después de recoger la experiencia favorable sobre el uso de la amantadina en relación con la gripe, principalmente en URSS, Gran Bretaña, Checoslovaquia, Holanda y Suecia, acepta su uso como quimioterápico.
- 1978 Se publica que la sensibilidad o la resistencia de los virus de la amantadina está determinada a lo menos por un gen que codifica la proteína M.
- 1979 Estudios con 110.000 pacientes indican que se pueden reducir las infecciones de la gripe tipo A en un 35-50% y los trastornos clínicos en un 50-70% mediante el uso adecuado de amantadina.
- 1985 Se estima que la rimantadina es preferible a la amantadina como antigripal; y se recomienda su uso, compatible con la vacunación; aunque ambas sean activas solamente frente a los virus de la gripe tipo A, y no frente a los B o C.

5. RESULTADOS SOBRE LA O-ACETILESTERASA DEL VIRUS DE LA GRIPE TIPO C.

Así como acerca del virus de la gripe tipo A existe una amplísima bibliografía, aparecida en revistas especializadas y reunida en revisiones (aunque algunas de éstas ya no sean actuales), y sobre el virus de tipo B también hay, pero considerablemente menos, información bibliográfica (frecuentemente asociada a la del tipo A), las referencias respecto al virus de la gripe tipo C se hallan más dispersas y son mucho más escasas.

Así, desde 1947 en que se descubrió -si bien la publicación de estos resultados apareció en 1949- hasta 1985, la cantidad de artículos referentes a este tema es pequeña. En cambio, desde 1985 su número se ha incrementado notablemente. Pero no hemos hallado ninguna monografía actual que aborde este asunto. Lo que sigue a continuación sólo aspira a resumir, cronológicamente, algunos de los datos más esenciales que hemos ordenado. Otros detalles, experimentales y bibliográficos, aparecerán más tarde en una publicación en preparación (80):

Taylor describió en 1949 la existencia de un nuevo tipo de virus de la gripe que no estaba relacionado antigénicamente con los A y B. Francis y colaboradores, en 1950, aislaron una cepa que era muy similar a la estudiada por Taylor. Kendal *et al.* (1969) propusieron que las espículas del virus tipo C de la gripe serían probablemente "proteicas". El mismo Kendal, en 1975, sugirió que este tipo de virus podría contener o una neuraminidasa de especificidad inhabitual o una enzima con una actividad diferente de la propia de la neuraminidasa. Esta segunda posibilidad es la que Nerone *et al.* (1976) confirmaron, al señalar la "ausencia de actividad neuraminidásica en los virus de la gripe tipo C". Al año siguiente, Compans *et al.* destacaron lo poco que se conocía acerca de este tipo de virus, en comparación con los A y B, en época tan tardía relativamente como el año 1977, relacionando esta falta de conocimientos con dos circunstancias: 1ª Menor patogenicidad de este tipo que el A y que el B. 2ª Dificultad en conseguir la propagación del mismo para su estudio.

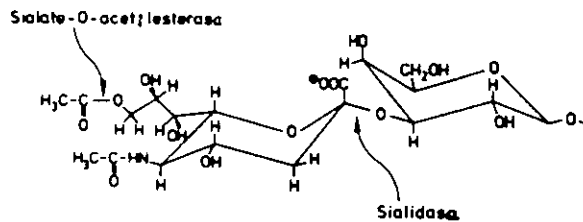
En 1978, Ohuchi y colaboradores dieron a conocer un dato importante: Que tanto el receptor como la actividad destructora de ese receptor del virus de

la gripe tipo C eran completamente distintos de los correspondientes a los virus tipos A y B, aun cuando el virus C puede sufrir reordenamiento en sus segmentos de ARN de modo similar a como lo experimentan los virus tipos A y B (según Racaniello y Palese, 1979). De todos modos, a diferencia de los virus tipos A y B que poseen 8 segmentos de ARN, el C sólo tiene 7.

El conocimiento sobre la composición del virus de la gripe tipo C iba progresando. Así, Nakamura *et al.* (1981) publicaron sus resultados acerca de las glicoproteínas de este tipo de virus. Y, poco después, Ohuchi *et al.* (1982) mostraron que la envoltura del mismo puede fusionarse con la membrana de la célula hospedadora a pH ácido, fenómeno muy importante y relacionado con el de la infectividad vírica. A su vez, Nakada *et al.* señalaron, en 1984, la similitud estructural entre las hemaglutininas de los tres tipos de virus de la gripe.

Sin embargo, todavía en 1985 no era conocida la naturaleza del receptor del virus de la gripe tipo C. En ese año, Herrler *et al.* indicaron que, contrariamente a lo que se creía, algún ácido siálico podría ser un componente esencial del receptor del virus de la gripe tipo C. La clave del enigma sería dada a conocer enseguida, en 1985, por Herrler y colaboradores, al demostrar que en dicho tipo de virus existe una enzima destructora del receptor ("receptor destroying enzyme", RDE), mencionada desde 30 años antes, que sería no la sialidasa sino una sialato-*O*-acetilesterasa (EC 3.2.1.53), hidrolasa como es la sialidasa existente en el virus de los tipos A y B, pero (a diferencia de ella) no una glicosidasa sino una esterasa.

El año siguiente, Roger *et al.* demostraron que el virus de la gripe tipo C utiliza el ácido 9-*O*-acetil-*N*-acetilneuramínico como receptor de alta afinidad para unirse a las células. Esta enzima hidroliza este compuesto liberando un resto *O*-acetilo. Véase la figura siguiente:



Herrler y Klenk (1987) indicaron que los gangliósidos que contienen este tipo de ácido siálico son receptores potenciales del virus de la gripe tipo C.

Ese mismo año describirían Vlasak *et al.* que la glicoproteína HE de este virus muestra una doble actividad: La hemaglutinante (H) y la esterásica (E), coincidente la última con la inicialmente llamada "destructora del receptor". Pero, en 1988, Herrler *et al.* darían a conocer que dicha glicoproteína posee no tal doble actividad, sino triple, ya que estaría dotada de actividades hemaglutinante (H), esterásica (E) y de factor de fusión (F); por lo que se podría designar como HEF, siendo así "la única glicoproteína de mixovirus con tres actividades diferentes".

Por otro lado, ya desde hace algunos años se han efectuado estudios por diversos autores sobre la variación del virus de la gripe tipo C, así como acerca de sus proteínas y glicoproteínas, epidemiología, etc.

También, algunos trabajos referentes a la actividad esterásica de este tipo de virus han surgido muy recientemente, cuya significación bioquímica presenta aún bastantes puntos por esclarecer. Nosotros (79) hemos valorado esta actividad usando nuevos sustratos y determinando sus parámetros cinéticos más característicos. Como conclusión preliminar de estos trabajos, hemos deducido que la especificidad de dicha esterasa podría ser de mayor amplitud que la que se ha descrito muy recientemente. Este hecho y otras peculiaridades de la misma podrían tener una significación biológica especial, en cuyo estudio continuamos actualmente.

"Es que la Naturaleza está humanizada por el hombre que la habita y la trabaja".

(M. de Unamuno, 1920) (7).

"Par quelle nécessité des hommes mettent-ils tant de passion, prennent-ils tant de plaisir à vouloir éternellement explorer le monde, l'interroger?"

(F. Jacob, 1987) (81).

6. EPILOGO

Hemos llegado al final de esta exposición.

La frase de Unamuno, según la cual la Naturaleza estaría humanizada por el hombre que la trabaja (7), podríamos interpretarla como el resultado del legítimo triunfo de la voluntad humana en este intento de domeñar la Naturaleza, de desvelar lo mucho que aún ésta nos oculta, tema que inicialmente comentamos. Cada cultivador de la Ciencia, aunque lo sea en mínima proporción, podrá así ser considerado como un impulsor más, que ayuda "con pasión", como dice F. Jacob (81), a avanzar un poco, a fomentar "el noble anhelo de progreso del siglo XVIII", al que se refería Marañón (82). Y bien sabemos todos que es precisamente en el siglo XVIII cuando se crean las Academias, siendo esta de Farmacia la heredera del Real Colegio de Farmacéuticos fundado en 1737, una de cuyas misiones era la del "fomento de la ciencia", de gran significación "por lo que ha representado en los albores de la química española", como ha señalado el Académico Profesor Lora-Tamayo (83).

* * *

Con la limitada experiencia de veintidós años como Académico Correspondiente de esta Corporación y con la, más dilatada, de treinta años y medio de Catedrático de Universidad, permitidme, Señores Académicos y queridos amigos, que dé a conocer mi modesta opinión -brevísimamente- sobre el preocupante problema, al que ya se refirió Ortega y Gasset (84), de "la concentración y la simplificación del saber"; problema cuya solución exige -decía Ortega- "criar y depurar un tipo de talentos específicamente sintetizadores".

Hoy, en que estamos desbordados en la Universidad por la realización de tareas que, en el mejor de los casos (como, por ejemplo, discusión de resultados experimentales para la publicación de trabajos) tienen un carácter predominantemente "analítico", me atrevo a aventurar la idea de que es en las Academias donde personas con criterio y experiencia pueden asumir, si no en exclusiva, buena parte de esas labores "sintetizadoras".

Por otro lado, dándose en las Academias la circunstancia feliz de integrar miembros de carreras y especializaciones muy variadas, es factible una colaboración interdisciplinar, con lo que ésta puede resultar dotada de un gran alcance.

Todavía más: La necesidad de resumir conocimientos dispersos, de presentar dentro de una trabazón lógica y asequible a no especialistas cuestiones real o aparentemente alejadas entre sí, para mostrarlas preferentemente a los jóvenes o a los cultivadores de otros campos, pienso que es, complementando lo anterior, una de las tareas en que puede resultar más útil la actividad de un Académico. Así, recogiendo lo valioso decantado en el pasado e incorporando lo interesante que aparece cada día, se podrá seguir contribuyendo a la elaboración del futuro. Y ese futuro ha de construirse, evidentemente, haciendo partícipe a la juventud; tema éste en el que no me detengo a fuerza de ser obvio, señalando únicamente que a él se viene dedicando atención creciente, por fortuna, como reiteradamente ha señalado el miembro de esta Academia Profesor Santiago Grisolia (85).

* * *

En la fachada de una iglesia reconstruida en el siglo XVIII con ayuda de algunas familias nobles salmantinas, situada en la plaza a la que da nombre, llamada de San Boal, aparece grabada en piedra una breve composición poética cuyos dos últimos versos dicen así:

*"Al ánimo de empezar
la gloria de concluir".*

No la gloria, sino el deseo de no retener más vuestra atención, Excelentísimos señores Académicos, distinguidas personalidades, Señoras y Señores, es lo que me aconseja concluir esta exposición, agradeciendo sinceramente la amabilidad que habeis tenido al desplazarnos (algunos desde lejos) para venir a este acto.

He dicho.

7. AGRADECIMIENTOS

En la obtención de información bibliográfica o apoyo económico, han prestado generosa ayuda las siguientes personas y entidades, a quienes deseo expresar mi sincero reconocimiento:

- Profesor Dr. D. José M^a Recio Pascual, en lo concerniente a la epidemiología de la gripe de 1918-19 en el área castellano-leonesa.
- Profesor Dr. D. Luis Sánchez Granjel, en lo referente a dicha pandemia en Salamanca.
- D. Jesús Sánchez Ruipérez, quien me sugirió la consulta de una Tesis Doctoral que ha sido útil en cuanto a suministrar información indirecta acerca de la pandemia de 1889 en esta ciudad.
- D. Mariano Núñez, por facilitarme la consulta de las colecciones de "El Adelanto".
- Profesor Dr. Roland Schauer, de quien he recibido separatas de algunas de sus publicaciones no fácilmente localizables.
- Bibliotecarias y personal de apoyo del Centro de Biología Celular (Madrid), por su eficaz colaboración en la ya larga utilización por mi parte de las revistas de aquella biblioteca.
- Dr. Alfonso Cabezas, Dña. Carmen Fernández del Campo y Dña. Thérèse Delamare, por facilitarme libros aquí citados referentes a las dos pandemias analizadas.
- D. F. Javier Criado por la labor de mecanografiar este manuscrito, y D. Francisco Pérez Jiménez por su colaboración en la impresión del texto.
- La Fundación Juan March, que con una beca concedida en 1975 facilitó el comienzo de nuestra investigación experimental sobre inhibidores de la sialidasa.

- El Ministerio de Educación y Ciencia, que con ayudas de la CAICYT, así como mediante Acciones Integradas con el Gobierno Francés, ha subvencionado la mayor parte de nuestros trabajos referentes a sialidasa de los virus tipos A y B.
- La Junta de Castilla y León, que está contribuyendo al desarrollo de otros aspectos de este tema y principalmente en la parte correspondiente a la acetilesterasa del virus tipo C.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CABEZAS, J. A. (1984) **Panorama de la investigación científica dependiente de la Universidad de Salamanca: Antecedentes y metas futuras,**
I Reunión sobre potenciación de la investigación científica.
Ediciones Universidad de Salamanca, pág. 20.
2. LAIN ENTRALGO, P. (1977) En **Reflexión Universitaria,**
Ediciones Universidad de Salamanca, pág. 33 (1979).
3. LOSADA, M. (1987) **Treinta años de investigación en Bioenergética,**
Discurso inaugural del curso académico, Universidad de Sevilla, pág. 10.
4. RODRIGUEZ VILLANUEVA, J. (1986) **Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España,**
Discurso de recepción en la Real Academia de Farmacia, Madrid, pág. 5.
5. MARTIN MUNICIO, A. (1984) **Biología del habla y del lenguaje,**
Discurso de recepción en la Real Academia, Madrid, pp. 8 y 9.
6. CASCALES, M. (1987) **Aspectos bioquímicos en hepatotoxicidad experimental,**
Discurso de recepción en la Real Academia de Farmacia, Contestación de A. SANTOS RUIZ, Madrid, pág. 88.
7. UNAMUNO, M. (1914) En **Andanzas y visiones españolas,** Espasa Calpe, Madrid, pp. 125 y 142 (1964).
8. CARRACIDO, J. R. (1911) En **La polémica de la ciencia española,** Alianza Editorial, Madrid, pág. 438 (1970).

9. OCHOA, S. (1987) En el prólogo de **Santiago Ramón y Cajal**, (E. Lewy), C.S.I.C., Madrid, pág. 12.
10. SANTOS RUIZ, A. (1970) **Vida y espíritu ante la Ciencia de hoy**, Ediciones Rialp, Madrid, pág. 24.
11. KORNBERG, A. (1987) **The two cultures: Chemistry and Biology**, *Biochemistry* 26, 6888-6891.
12. SCHAUER, R. (1988) En **Lectins and Glycoconjugates in Oncology**, (Gabius, H. J. & Nagel, G. A. eds.) Springer, Berlín, pp. 5-7.
13. KLENK, E., FAILLARD, H. und LEMPFER, H. (1955) **Über die enzymatische Wirkung von Influenzavirus**, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 301, 235-246.
14. GOTTSCHALK, A. and DRZENIEK, R. (1972) En **Glycoproteins** (A. Gottschalk ed.) Elsevier, Amsterdam, pág. 381.
15. COURTOIS, J. E. (1961) **Acide neuraminique et neuraminidases**, *Arquivos portugueses de Bioquímica*, 5, 34.
16. HANNOUN, C. (1983) **Rappel de la structure des virus grippaux, possibilités d'échanges interspécifiques**, en **La Grippe**, Collection Fondation Marcel Merieux, pág. 15.
17. KILBOURNE, E. D. (1987) **Influenza**, Plenum Med. Book Comp., New York, pp. VII y 4.
18. HERRLER, G. (1988) **The glycoprotein of influenza C virus is the haemagglutinin, esterase and fusion factor**, *J. gen. Virol.* 69, 839.
19. ZWEIG, S. (ca. 1942) **El mundo de ayer**, Editorial Juventud, Barcelona, pág. 266 (1968).
20. SOLS, A. (1989) **El nivel molecular en la Medicina**, Discurso de recepción en la Real Academia de Medicina, Madrid, pág. 37.

21. Revista "EL SIGLO MEDICO" (nº consultados: Dic. 1889 y Ene. 1890), Madrid.
22. MUÑOZ-OREA POLLO, M. Tesis Doctoral en Medicina, Imprenta E. Gabañade, Barcelona, 1911.
23. Diario de Salamanca "EL ADELANTO" (nº consultados: 20 Dic. 1889 a 10 Ene. 1890), Salamanca.
24. COLLET, F. J. (1907) *Precis de Pathologie Interne*, vol. II, Doin ed., París, pp. 550-555.
25. KAPLAN, M. M. y WEBSTER, R. G. (1978) **La epidemiología de la gripe**, *Investigación y Ciencia* 17, 52-63.
26. LUJAN, N. (1981) **La gripe española**, *JANO* 457, 84-88.
27. PUMAROLA, A. (1971) **Consideraciones sobre la epidemiología de la gripe**, Discurso de recepción en la Real Academia de Medicina de Barcelona, Barcelona.
28. Revista "EL SIGLO MEDICO" (nº consultados: Dic. 1918 y Ene. 1919) Madrid.
29. Diario de Madrid "ABC" (nº consultados: 21 Dic. 1918 a 10 Ene. 1919) Madrid.
30. GARRIDO, P. (1919) **La brocopneumonía de la última epidemia de gripe**, *La Clínica Castellana*, 19, 1-11.
31. RODRIGUEZ TORRES, A. (1982) **Epidemiología y ecología de la gripe A**, Discurso de recepción en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, Valladolid.

32. Diario de Salamanca "EL ADELANTO" (n^o consultados: 20 Dic. 1918 a 10 Ene. 1919) Salamanca.
33. SUÑER Y ORDOÑEZ, E. (1921) **Enfermedades de la infancia**, Calpe, Madrid, pp. 625-648.
34. CATHALA, J. (1931) En **Pratique médico chirurgicale**, Masson ed., París, pp. 212-215.
35. Varios autores (1932) **Diccionario enciclopédico abreviado**, Espasa-Calpe, Madrid, pp. 291 y 292.
36. BAÑUELOS, M. (1947) **Manual de Patología Médica**, Editorial Científico Médica, Barcelona, tomo I, pp. 6-30.
37. PEREIRA, H. G. (1968) En **The Practitioner** 29, 49-57. (Traducción española, Editorial LYE, Barcelona).
38. HEATH, R. B. (1968) En **The Practitioner** 29, 74 (Traducción española, Editorial LYE, Barcelona).
39. RUBENSTEIN, D. y TYRRELL, D. A. J. (1972) En **The Practitioner** 76, 60-62. (Traducción española, Editorial LYE, Barcelona).
40. RAMON Y CAJAL, S. (1932) **Charlas de café**, Espasa-Calpe, Madrid, pág. 88 (1978).
41. CABEZAS, J. A. y HANNOUN, C. (1990) **La gripe y sus virus**, Investigación y Ciencia 159, 62-69.
42. OCHOA, S. (1988) **El Centro de Biología Molecular: Los primeros años**, ABC (Madrid), 5-Marzo-1988, pág. 3.
43. LELOIR, L. F. (1979) Contestación verbal a un periodista en Salamanca, en Marzo de 1979. (J. A. Cabezas, "El Adelanto", 10-Dic.-1987, pág. 11).

44. BALLINA, F. J., COLUNGA, E., FERNANDEZ, J. y RODRIGUEZ, A. (1989) En **Epidemiología de las enfermedades reumáticas**, JANO 37, 1791-1795.
45. DUBOIS, G. (1989) **L'impact socio-economique de la grippe**, Resúmenes de las "3^{tes} Rencontres europeennes sur la grippe et sa prevention" 2 y 3 Oct. 1989, Madrid.
46. ECHENAGUSIA, V. (1989) **L'impact socio-economique de la grippe en Espagne**, Resúmenes de las "3^{tes} Rencontres europeennes sur la grippe et sa prevention" 2 y 3 Oct. 1989, Madrid.
47. LEVY, E. (1989) **L'impact socio-economique de la grippe en France**, Resúmenes de las "3^{tes} Rencontres europeennes sur la grippe et sa prevention" 2 y 3 Oct. 1989, Madrid.
48. MAUGH, T. H. (1973) **Influenza: The last of the great plagues**, Science 180, 1042-1044.
49. RAMON Y CAJAL, S. (1897) **Los tónicos de la voluntad**, Espasa-Calpe, Madrid, pág. 17 (1956).
50. JAWETZ, E., MELNICK, J. L. y ADELBERG, E. A. (1980) **Manual de Microbiología Médica**, Editorial El Manual Moderno, México, pp. 434-445.
51. PUMAROLA A., En PUMAROLA, A., RODRIGUEZ-TORRES, A., GARCIA-RODRIGUEZ, J. A. y PIEDROLA-ANGULO, G. (1987), **Microbiología y Parasitología Médica**, Salvat, Barcelona, pp. 670-682.
52. STUART-HARRIS, Ch., SCHILD, G. C. and OXFORD, J.S. (1985) **Influenza, The viruses and the disease**, A. Arnold Pub., London.
53. KRUG, R. M. (Editor) (1989) **The influenza viruses**, Plenum Press, New York.

54. VARGHESE, J. N., LAVER, W. G. and COLMAN, P. M. (1983) **Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9Å resolution, y Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase,**
Nature 303, 35-47 .
55. WILEY, D. C. and SKEHEL, J. J. (1987) **The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus,**
Ann. Rev. Biochem. 56, 365-394.
56. COLMAN, P. M. and WARD, C. W. (1985) **Structure and diversity of influenza virus neuraminidase,**
Current Topics Microb. Immunol. 114, 178-255.
57. SCHLESINGER, M. J. and SCHLESIGNER, S. (1987) **Domains of virus glycoproteins,**
Adv. Virus Res. 33, 1-44.
58. KINGSBURY, D. W. (1985) **Orthomyxo- and Paramyxoviruses and their replication,**
en *Fundamental Virology* (B. N. FIELDS, ed.) Raven, New York, pp. 491-512.
59. AIR, G. M. and LAVER, W. G. (1986) **The molecular basis of antigenic variation in influenza virus,**
Adv. Virus Res. 31, 53-102, 1986.
60. ROTT, R. and KLENK, H.-D. (1986) **Pathogenicity of influenza virus in model systems,**
en *Options for the control of influenza* (A. R. Liss) New York, 53-62.
61. BOSSART, P. J., BABU, Y. S., COOK, W. J., AIR, G. M. and LAVER, W. G. (1988) **Crystallization and preliminary X-ray analyses of two neuraminidases from influenza B virus strains B/Hong Kong/8/73 and B/Lee/401,**
J. Biol. Chem. 263, 6421-6423.

62. CABEZAS, J. A., CALVO, P., EID, P., MARTIN, J., PEREZ, N., REGLERO, A., RODRIGO, M. and HANNOUN, C. (1981) **Characteristics of a neuraminidase released both by bromelain and N-lauroilsarcosine from influenza virus A (H3N2)**, en *Glycoconjugates (Proc. VI Int. Symp. Glycoconj., Tokyo)*, pp. 209 y 210.
63. CABEZAS, J. A., CALVO, P., EID, P., MARTIN, J., PEREZ, N., REGLERO, A., RODRIGO, M. and HANNOUN, C. (1982) **Studies on neuraminidase from influenza virus A (H3N2) obtained by two procedures**, *Int. J. Biochem.* 14, 311-319.
64. CABEZAS, J. A., CABEZAS, M., CALVO, P., MARTIN, J., PEREZ, N., HUESO, P., RODRIGO, M. y REGLERO, A. (1982) **Neuraminidasa de virus de la gripe**, *Rev. esp. Fisiol.* 38, supl., 81-86.
65. CABEZAS, J. A., CALVO, P., EID, P., MARTIN, J., PEREZ, N., REGLERO, A. and HANNOUN, C. (1982) **Neuraminidase from influenza virus A (H3N2): Specificity towards several substrates and procedure of activity determination**, *Biochim. Biophys. Acta* 616, 228-238.
66. CABEZAS, J. A., REGLERO, A. and CALVO, P. (1983) **Glycosidases (Revisión)** *Int. J. Biochem.* 15, 243-259.
67. CABEZAS, J. A., REGLERO, A. and HANNOUN, C. (1983) **A fluorometric procedure for measuring the neuraminidase activity: Its application to the determination of this activity in influenza and parainfluenza viruses**, *Anal. Biochem.* 131, 121-126.
68. CABEZAS, J. A., PEREZ, N., LLANILLO, M., REGLERO, A. and CALVO, P. (1984) **Sialidase assay by luminiscence in the low picomole-range of sialic acid, Its application to the measurement of this activity in influenza virus**, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 365, 415-418.

69. CABEZAS, J.A., CALVO, P., LLANILLO, M., RODRIGUEZ, J. A., HUESO, P., S.-BERNAL, C. and HANNOUN, C. (1985) Sialidases from three different influenza virus strains (H1N1, H2N2 and H3N2): Characterization and kinetics, *Glycoconjugate J.* 2, 387-399.
70. CABEZAS, J. A., MILICUA, M., S.-BERNAL, C., VILLAR, E., PEREZ, N. and HANNOUN, C. (1989) Kinetic studies on the sialidase of three influenza B and three influenza A virus strains, *Glycoconjugate J.* 6, 219-227.
71. YAMASHITA, M., KRYSTAL, M., FITCH, W. M. and PALESE, P. (1988) Influenza B virus evolution: Co-circulating lineages and comparison of evolutionary pattern with those of influenza A and C viruses, *Virology* 163, 112-122.
72. FISZON, B. (1988) Contribution a l'étude de la circulation du virus de la grippe dans les populations animales, Tesis Doctoral en Veterinaria, Metz (Francia).
73. FISZON, B., HANNOUN, C., GARCIA-SASTRE, A., VILLAR, E. and CABEZAS, J. A. (1988) Comparison between the activities of influenza virus sialidases from humans, pigs and ducks, studied at different temperatures and low pH, Proc. Jap.-German Symp. on Sialic Acids, Berlín (R. Schauer and T. Yamakawa, eds.), pp. 146 y 147.
74. FISZON, B., HANNOUN, C., GARCIA-SASTRE, A., VILLAR, E. and CABEZAS, J. A. (1989) Comparison of biological and physical properties of human and animal A (H1N1) influenza viruses, *Res. Virol.* 140, 395-404.
75. CABEZAS, M. (1978) Determination of the inhibitory effect of several compounds on neuraminidases from influenza virus, *V. cholerae* and *Cl. perfringens*, *Int. J. Biochem.* 9, 47-49.

76. CABEZAS, J. A. (1978) **Inhibidores de la neuraminidasa y agentes antigripales**,
An. R. Acad. Farm. 44, 493-509.
77. GARCIA-SASTRE, A., VILLAR, E., HANNOUN, C. and CABEZAS, J. A. (1989) **Rimantadine-resistant and -sensitive influenza A variants show the same sialidase activity**,
Whorkshop of the European Study Group on Lysosomal Diseases, Ittingen (Suiza), pág. 25.
78. GARCIA-SASTRE, A., VILLAR, E., HANNOUN, C. y CABEZAS, J. A. (1990) **Actividad sialidásica y resistencia a la rimantadina en virus de la gripe tipo A: Determinación de parámetros cinéticos**,
Comunicación enviada al "II Congreso Nacional de Virología", 17-20 Abril 1990, Valladolid.
79. GARCIA-SASTRE, A., VILLAR, E., HANNOUN, C. and CABEZAS, J. A. (1990) **Neuraminidase activity from rimantadine-resistant and -sensitive influenza A viruses** (remitido para publicar).
80. GARCIA-SASTRE, A., VILLAR, E., MANUGUERRA, J. C., HANNOUN, C. and CABEZAS, J. A. (1990) **O-Acetylersterase from influenza C virus: Its activity on several O-acetyl- containing compounds** (en preparación).
81. JACOB, F. (1987) **La statue interieure**,
Seuil, París, pág. 305.
82. MARAÑON, G. (ca. 1942) **Espanoles fuera de España**,
Espasa-Calpe, Madrid, pág. 169 (1957).
83. LORA-TAMAYO, M. (1981) **La investigación química española**,
Alhambra, Madrid, pp. 60 y 61.

84. ORTEGA Y GASSET, J. (ca. 1930) **Misión de la Universidad**, Ograma, Madrid, pág. 54 (1960).

85. GRISOLIA, S. (1984) **Educación, paro y jubilación anticipada**, ABC (Madrid), 14-Dic.-1984, pág. 3.

**DISCURSO
DE
CONTESTACION**

POR EL ACADEMICO DE NUMERO

EXCMO. SR. PROF. DR.
D. ANGEL SANTOS RUIZ

Excmos. Srs. Académicos,
Distinguidos amigos,
Señoras y Señores:

En el primitivo laboratorio de Química Biológica y, ulteriormente, en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la hoy Universidad Complutense de Madrid, compartieron tareas conmigo científicos procedentes de diversas Facultades universitarias. Entre ellos el que, a estas alturas es mi discípulo más antiguo: José Antonio Cabezas Fernández del Campo. Hasta su acceso a la Cátedra trabajó a mi lado, desde 1951 a 1959, en calidad ascendente de Becario, Ayudante y Profesor Adjunto. Más de seis lustros después, es un gozoso encargo -emotivamente no delegable- recibirle oficialmente como Académico de Número en esta Real Corporación. La reciente reforma de Estatutos, con la apertura de miembros numerarios a todo el ámbito nacional, ha facilitado esta acogida y el cumplimiento del sabio y popular dicho: "Nunca es tarde si la dicha es buena".

-I-

Para una correcta exposición de méritos es conveniente poseer un sistema de evaluaciones positivas e idóneas de las que -como ha señalado Julián Marías- se pueda dar cuenta y razón. A tal objeto la sinceridad es condición para lo auténtico, ya que las estimaciones -buena parte de la llama vital- cuando no son reales resultan vacías de contenido. Dentro del cuadro de mis actitudes de aprecio, figura nuestro hombre, el cual durante su transcurrir madrileño, en la década de los cincuenta, tenía juventud y todo un camino por andar y descubrir. Un viento vocacional le alentaba a conseguir frutos cuajados que, al calor de los años, ha culminado en un laborar eficiente: *coepit facere et docere*. En su trayectoria, como veremos, ha fijado con justeza el

rumbo, de qué cuadrante soplan los vientos y hacia dónde empujan las corrientes. Al corregir la deriva nunca ha quedado al albur, y ha arribado al buen puerto de una visión realista y ponderada de las cosas. Todo ello reflejo de su carácter íntegro, que responde a la definición de Lacordaire en sus "Pensées": *Le caractère est l'énergie sourde et constante de la volonté.*

-II-

La historia como catedrático del Prof. Cabezas está ligada a dos prestigiosas Universidades: Santiago de Compostela y Salamanca; bellísimas y antiguas ciudades, a la cabeza de los grandes centros monumentales de nuestra Península Ibérica y, como no podría ser menos, entre sí relacionadas.

A partir del siglo XVI, hasta bien entrado el siglo XVII, se estrecharon y se mantuvieron vivas las conexiones artísticas compostelanas con el foco salmantino. En la primera urbe residió desde 1960 a 1969, y a partir de ese año hasta el presente en la segunda. Quizá la parte más destacada y, por supuesto, la más numerosa de su labor docente e investigadora, la ha realizado en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la *Helmántica* o *Salmántica* de los latinos, de la *Salmantiké* de Plutarco y Plinio el Viejo. Allí vive hoy con su familia, cerca del núcleo urbano primitivo que de cara al río exhibe sus altas torres de atrayentes formas arquitectónicas, donde aún resuena el canto del Rector Unamuno:

"Oro en sillares de soto
en las riberas del Tormes
del viejo saber remoto
guardas recuerdos conformes ..."

En los alrededores salmanticenses y en su provincia -ilustre cuna de nuestro protagonista- ha disfrutado de los arribes encajados y abrigados, de su campo charro y de las comarcas dotadas de clima mediterráneo. Y saben de sus paseos y excursiones una vegetación natural que en lo arbóreo destaca por sus encinas y robles, los cuales en la media ladera de las sierras ceden, con galanura, espacio a los castaños. Su amor a la naturaleza le distancia de los prometeos modernos que platónicamente, al hacer ciencia, creen verificar un todo.

-III-

La austeridad, la sobriedad y la templanza son hábitos adquiribles a través de múltiples y pequeños actos, que encauzan el obrar, y dirigen los bienes sensibles a fines legítimos. Hacer uso de ellos no es represión sino moderación y armonía. Son virtudes masivamente cultivadas por los españoles de otrora; todavía hoy, en la meseta, raíz y plinto de España, es localizable entre adobes y barbechos el hidalgo austero, señor de su ánimo. La sobriedad y la templanza del castellano Prof. Cabezas se amplía hasta sus lecciones, en las que no pierde el tiempo en laberintos verbales. Considera que nuestro amado y extendido idioma no requiere ser salvado por los perifrásticos, que huyen de los atajos como los navíos de las sirtes. No le ha ido, ni le va, el modo afectado en el decir, y sí le encaja el "inquiere la ciencia reposado" del proverbio del Marqués de Santillana.

La cara de la luna, es también luna, la cual no es un círculo pintado en el firmamento, y sí un cuerpo celeste que gira en su órbita. Del mismo modo, una oposición o concurso, no tienen por qué ser obras de mecenazgo, ni urdidas cucañas, sino recompensa presuntamente merecida. El Prof. Cabezas en sus principios profesionales ingresó, brillantemente, en el Cuerpo de Farmacia Militar -actualmente es Capitán retirado- y en el de Farmacéuticos Titulares. Ulteriormente se hizo Técnico Bromatólogo y Especialista en Bioquímica Clínica.

En el lugar de las peregrinaciones jacobeanas -hoy en auge renovado y de cuyo existir nos queda el *Codex Calixtinus*- durante los años en que ocupó la Cátedra de Bioquímica en la Facultad de Farmacia, desarrolló, complementariamente a los cursos ordinarios de Licenciatura, otros teórico-prácticos destinados a ampliar la formación de los farmacéuticos en Análisis Clínicos. Estos cursos, reducidos a la parte de Enzimología Clínica, fueron después impartidos en tres ocasiones en la Universidad de Salamanca. Al crearse en ésta la Facultad de Farmacia se encargó con sus colaboradores, desde 1975, de las lecciones teóricas y prácticas de Bioquímica (introduciendo además la asignatura de Bioquímica Clínica) hasta que en 1982 se dotó la Cátedra correspondiente en aquella Facultad, donde hoy continúan tres de sus discípulos en calidad de Profesores Titulares. En sus relaciones con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas cabe destacar que fue Ayudante de Investigación

del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica -en el Departamento de Bioquímica de Madrid-, Profesor Agregado en la Sección de Bioquímica de Santiago de Compostela y, finalmente, Jefe del Centro Coordinado de Fisiología y Bioquímica de Salamanca.

-IV-

Al enjuiciar el ser y estar del Prof. Cabezas se hacen patentes las palabras evangélicas -Mateo 10,16-: "Sed pues, prudentes como las serpientes y sencillos como las palomas". La prudencia y la sencillez son dos cualidades que se complementan. La prudencia -la frónesis griega-marca los medios para cumplir un fin. Prudente no es -como tantos creen- un saber arreglárselas con máximo provecho, sino acertar a actuar en conciencia. La sencillez supone, nada más y nada menos, que rectitud de intención, firmeza y coherencia en la conducta, y su cercanía a la humildad conduce a rectificar el descamino; no en vano, como ha expresado J.M. Harrie, *Life is a long lesson in humility*.

Este modo de ser le ha guiado en el encauzamiento de su trabajo, de su carrera científica, conectada a un selecto equipo y un ingente plantel de publicaciones en diversos idiomas, sin detrimento de la calidad, ni derogación de criterios de valor. Sus escritos corroboran y afirman evidente solidez y, por tanto, rechazan lo que trivializa o diluye. Es autor o coautor de más de ciento cincuenta trabajos experimentales, publicados en revistas españolas y extranjeras de la especialidad, tales como: *Anales de la Real Academia de Farmacia, Analytical Biochemistry, Biochemical Education, Biochemical Journal, Biochemistry Internacional, Biochimica et Biophysica Acta, Biochimie, Biological Chemistry Hoppe-Seyler, Blood, Bulletin de la Société de Chimie Biologique, Carbohydrate Research, Cellular and Molecular Biology, Clinica Chimica Acta, Clinical Chemistry, Comparative Biochemistry and Physiology, Enzyme, European Journal of Biochemistry, Glycoconjugate Journal, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, Human Heredity, International Journal of Biochemistry, Investigación y Ciencia, Journal of Biochemistry, Journal of Neurochemistry, Kidney International, Neurochemistry International, Pure and Applied Chemistry, Research in Virology, Revista Española de Fisiología y un largo etcétera.*

Las *Journées Biochimiques Latines*, la *Federación Europea de Sociedades de Bioquímica* -FEBS-, los *Congresos Internacionales de Bioquímica* y otros certámenes internacionales, saben de sus periódicas comunicaciones científicas, que superan el centenar, y de sus veintitantas conferencias plenarias por invitación de organismos internacionales. En 1973 organizó las *XI Jornadas Bioquímicas Latinas*, celebradas en Salamanca, con participación nutrida de bioquímicos nacionales y extranjeros de una veintena de países, congreso que se autofinanció.

El Prof. Cabezas ha publicado numerosas revisiones de conjunto, una veintena de trabajos de divulgación y dos libros en colaboración: *Bioquímica Experimental General y Clínica* -Ed. Saeta, Madrid 1968-, y *Tratado de Bioquímica* -Ed. Augusta, Barcelona 1977- en su 5ª edición. Ha traducido del francés y del inglés diferentes artículos, entre ellos los que figuran en la *Enciclopedia Salvat de la Ciencia y la Tecnología*, editada en Madrid en 1964.

Su afán científico cooperador le ha llevado a atender problemas concretos presentados en la Comunidad de Castilla y León, como el del síndrome tóxico, mediante pruebas analíticas enzimáticas interesantes para el seguimiento de los procesos patológicos. También continúa colaborando con diversos servicios médicos del Hospital Clínico de Salamanca, a petición de éstos, en cuestiones bioquímicas clínicas.

-V-

El estudio como método de vida origina, en quien lo ejecuta, un temple ético de apertura. Cultivar una ciencia con profundidad exige asomarse a otros modos de conocimiento, buscar implicaciones y fundamentación sapiencial, e igualmente abrir ámbitos de encuentro con los demás sin menoscabo de la propia individualidad, como lo expone Emilio Visconti-Venosta en su "Discurso": *Independente sempre, isolati mai*.

El Profesor Cabezas ha mantenido en todo momento y circunstancia un nivel científico adecuado, y este sostener ha sido, en cierto sentido, un continuo

crear: *conservatio est continua creatio*. Su cuidada actualización ha abarcado todo su saber bioquímico, permanente objeto de su predilección vocacional. De ahí sus reiterados viajes al extranjero para relacionarse con otros equipos de investigación y conservar su información al día; a este propósito destaca su sapiencia para localizar las notas dominantes, con intuición conectada a un golpe de vista *in ictu oculi*. Sus estancias en otros países, sus períodos foráneos de estudio e intercambio, implican distintos y especiales círculos científicos. Con ayudas económicas del Ministerio de Educación y Ciencia y de la Fundación Juan March, ha ampliado estudios en el Hospital Broussais y Facultad de Farmacia de París -con los Prof. M. Leclerc y J. E. Courtois-, en el Instituto de Química Fisiológica de la Universidad de Colonia -con los Prof. E. Klenk y H. Faillard-, y en el Departamento de Investigación Terapéutica de la Universidad de Pensilvania (Filadelfia) -con los Prof. L. Warren y M. C. Glick-, entre 1955 y 1967. Además, ocasionalmente, ha permanecido en las Universidades de Londres y de Oxford.

Invitado por organismos oficiales extranjeros, ha pronunciado conferencias, sobre temas de su especialidad, en Alemania, Inglaterra, Italia, Suiza, Argentina, Colombia, Japón y Méjico. Desde hace más de veinte años, viene interviniendo en programas de investigación con departamentos universitarios franceses y el Instituto Pasteur de París, mediante "Acciones Integradas". Mantiene estrecha relación con laboratorios de Alemania Federal en Colonia y Kiel, de EE.UU. en Filadelfia y Kansas, y del Reino Unido en Londres y Oxford.

De su relieve internacional dicen su designación, por la Academia de Ciencias de Suecia, para las propuestas de nombres para Premio Nobel de Química en 1983; y su nombramiento por el Instituto de la Investigación Médica Francesa -INSERM- en 1987, para actuar como "Experto Europeo" en Francia y juzgar la labor efectuada en el vecino país, en varias ocasiones.

-VI-

Cada época lleva aneja una regulación del tiempo: el del imperio romano; el del poder faraónico; el monástico medieval... En sus ocupaciones, el Prof.

Cabezas ha evitado la sumisión a la programación implacable del moderno taylorismo y ha impedido el convertirse en instrumento horario. Lo que no significa que su fecunda actividad esté desvinculada de una eficaz y pródiga cronometría; su siembra fecunda, su cosecha ubérrima, tendrían difícil explicación sin tal parámetro. Su magisterio indudable, sus aportes en el terreno de la ciencia, su indiscutible personalidad, han sido reconocidas y plasmadas en valoradas distinciones, como por ejemplo Miembro fundador de la *European Society for Comparative Biochemistry and Physiology*, del *Groupe Français des Glucides*, del *European Study Group on Lysosomal Diseases* y de la *Sociedad Española de Bioquímica*. Forma parte también de la *Société de Chimie Biologique* de Francia, de la *Société Française de Microbiologie*, de la *Biochemical Society* de Gran Bretaña, de la *Sociedad Iberoamericana de Biología Celular*, de la *International Society for Clinical Enzymology* y de la *American Chemical Society*. Su labor dentro de nuestra Real Corporación data de 1968, en que fue nombrado Académico Correspondiente, siendo premiado en tres ocasiones. Es también Académico Correspondiente de la *Academia de Ciencias Médicas de Córdoba* en Argentina, Miembro Correspondiente extranjero de la *Académie Nationale de Pharmacie* de Francia, y la *New York Academy of Sciences*. En la *Real Academia de Ciencias del Instituto de España* ha contribuido en la terminología científica química y biológica; y en la *Comisión Mixta Hispano-Norteamericana* colaboró en el estudio de la nutrición de las Fuerzas Armadas Españolas. Durante su etapa de Vicerrector realizó una puesta a punto de los servicios de Investigación, firmó un convenio con la Diputación Provincial de apoyo a la participación en congresos internacionales e incrementó la obtención de ayudas económicas de la Junta de Castilla y León y becas del Ministerio de Educación y Ciencia. A los fines de potenciar la investigación, organizó dos reuniones, en coordinación con las Universidades castellano-leonesas y centros internacionales de relevancia.

Entre otras recompensas, se halla en posesión de la "Orden de las Palmas Académicas" otorgada por el Gobierno Francés en 1974.

-VII-

En el quehacer del Prof. Cabezas cabe distinguir tres etapas fundamentales: la inicial o dispositiva de sus primeros tiempos; la perfecta de su formación

continuada; y la final o consumativa que corresponde a la plenitud actual. El suyo ha sido un progreso por excelencia cada vez más intenso y acelerado, como esas piedras que van tanto más veloces cuanto más se acercan al centro de gravedad.

Una muestra de ello es el discurso que acabamos de escuchar, el cual debido a su *sindéresis* está lejos de la *soflama*: es un discurrir con reflexión y raciocinio sobre materias sujeto de su atención durante luengo tiempo. En la primera parte realiza un riguroso examen de datos por él hallados referentes a las **pandemias de gripe de 1889 y 1918**, en Madrid y en Salamanca.

En la segunda parte aborda lo relativo al complejo asunto que suponen las enzimas del virus de la gripe, con una específica y contundente contribución a la separación, aislamiento y purificación de la **sialidasa**. A tales fines, ha perfeccionado métodos para la valoración de esta enzima y propuesto alguno original, caracterizándola así en diversos subtipos del virus de la gripe tipo A y en virus tipos A y B, de forma comparativa. Asimismo, ha estudiado el tipo A en especies animales, en comparación con humanos. Las previsibles repercusiones prácticas de los inhibidores también las ha tomado en cuenta, si bien preliminarmente. El conocimiento de las variantes resistentes a la *rimantadina* ha sido motivo preferente de su atención. Es de resaltar que por primera vez en España, se ha ocupado de otra enzima de dicho virus: la **acetilesterasa**; los resultados conseguidos hasta ahora son sumamente prometedores.

La línea de investigación del Prof. Cabezas, con sus colaboradores, durante más de treinta años, ha sido siempre fundamentalmente la misma; desde 1957, en que publica sus ensayos iniciales en el campo de las glicoproteínas, hasta el presente. Ardua tarea es resumir y comentar sus principales logros en tan largo y fructífero lapso de tiempo. A mi modo de ver, pueden concretarse en los tres grandes apartados científicamente relacionados y sin dispersiones heterogéneas: glicoconjugados, glicosidasas, y membranas de plaquetas.

En los glicoconjugados ha tocado dos cuestiones preferentes cuales son las relativas a glicoproteínas y a ácidos siálicos, y las referentes a gangliósidos. En estos sugerentes campos ha aplicado las técnicas espectrofotométricas y cromatográficas a la evaluación de los distintos tipos de ácidos siálicos en diversos materiales de origen animal como leche, calostro y bilis. Ha determinado cuantitativamente el ácido *N*-acetilneuramínico en sueros de pacientes

en comparación con individuos normales, y lo ha identificado en lágrimas humanas. La demostración de la no existencia de ácidos siálicos en plantas superiores, y la descripción de un ácido *N,O*-diacetilneuramínico en orina humana representan, sin duda, otra valiosa información. En cuanto a los gangliósidos, objeto de sus afanes han sido la revisión de las características y significación biológica de tales compuestos, así como la caracterización del patrón y la concentración de los mismos en especies no descritas antes; también, el conocimiento de sus oscilaciones después de la administración de etanol y fármacos como la cocaína y la pentazocina.

Sus investigaciones sobre glicosidasas abarcan, especialmente, la purificación y caracterización de L-fucosidasa, *N*-acetilhexosaminidasa y glucuronidasa en moluscos -de utilidad como herramientas analíticas- y en sueros de pacientes del síndrome tóxico -tristemente célebre en nuestro país- tanto en los de estado agudo como en los crónicos y convalecientes. Particular mención requieren sus resultados sobre los virus de la gripe, con la puesta a punto y hallazgo de métodos para la estimación directa de la actividad sialidásica en los purificados, mediante técnicas espectrofotométricas, espectrofluorimétricas y de bioluminiscencia; estas últimas con sensibilidad similar a los procedimientos radioisotópicos. Igualmente, ha caracterizado la acción sialidásica, por su interés en el perfeccionamiento de vacunas antigripales, con empleo de virus de procedencia humana, porcina y aviar, virus tipo A -subtipos H1N1, H2N2 y H3N2-, y virus tipo B.

Un tema importante, pleno de dificultades experimentales y de interpretación, lo constituye la bioquímica de las membranas de plaquetas. La escuela del Prof. Cabezas le dedica actualmente su cuidado diligente con la consecución -entre otras cosas- de su aislamiento y caracterización, el conocimiento de la topología de los fosfolípidos y el de la regulación de las acciones enzimáticas en las mismas.

Aunque es evidente la repercusión internacional de la labor investigadora del Profesor Cabezas y su equipo, no está de más recordar que ha sido recogida por eminentes autores en publicaciones tan variadas como prestigiosas. Sirvan como paradigma las obras que a continuación se exponen en orden cronológico: M. R. Olivier, *Traité de Biologie Appliquée*, Maloine (pág. 224) París 1961; J. Henry, *Química Clínica* (traducción), Jims (págs. 283 y 1218) Barcelona, 1969; A. Gottschalk, *Glycoproteins*, Elsevier (págs. 407, 408, 445, 722, 730, 917, 920

y 924) Amsterdam, 1972; P.M. Dey y J. B. Pridham, *Advances in Enzymology*, Interscience (págs. 93, 96, 111, 113 y 125) New York, 1972; P. Louisot, *Biochimie Structurale*, Simep (pág. 71) Lyon, 1976; A. Rosenberg y C.L. Schengrund, Editores, *Biological Roles of Sialic Acids*, Plenum (págs. 5, 8, 47, 49, 65, 66, 68, 83, 84, 87, 88 y 90) New York, 1976; W. Pigman, *The Glycoconjugates*, Academic (págs. 6, 10 y 11) New York, 1977; R. Schauer, *Methods in Enzymology*, vol. 50, Academic Press (pág. 64) New York, 1978; E. G. Brunngraber, *Neurochemistry of Aminosugars*, Thomas (págs. 15, 45, 190, 233, 236 y 257) Springfield, 1979; H. Flowers y N. Sharon, *Advances in Enzymology*, Interscience (págs. 35 y 87) New York, 1979; M. Dixon y E. C. Webb, *Enzymes*, Longmans (págs. 866, 867 y 1048) Londres, 1979; A. Meister, Editor, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Academic (págs. 324-326) New York, 1981; R. Schauer, *Sialic Acids*, Springer (págs. 11, 13, 20, 23, 24, 27, 40 y 41, 47, 88, 92 y 251) New York, 1982; R. S. Tipson y D. Horton, Editores, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Academic (págs. 141-143) New York, 1982; A. Meister, Editor, *Advances in Enzymology*, Interscience (págs. 180, 185, 238 y 239) New York, 1984; R.W. Ledeen *et al.*, Editores, *Gangliosides*, Plenum (págs. 321 y 328) New York, 1984; R. S. Tipson y D. Horton, Editores, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Academic (pág. 149) New York, 1986; R. Schauer, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Plenum (págs. 57 y 68) New York, 1988; E. I. Wood, Editor, *Practical Biochemistry for Colleges*, Pergamon (págs. 171-173) Oxford, 1989. La *Internacional Union of Biochemistry* ha seleccionado nueve de sus originales aportes experimentales como referencias-tipo, -para la Nomenclatura Oficial correspondiente- relativa a seis enzimas: β -D-Galactosidasa, neuraminidasa, β -N-acetil hexosaminidasa, β -D-glucuronidasa, β -D-fucosidasa y α -L-fucosidasa.

-VIII-

La labor del Prof. Cabezas no ha estado exenta de un sano pragmatismo. La ilusión, sin más, es espejismo y, a veces, falacia; los senderos arduos son el pan de cada día, por lo que se imponen condicionantes de eficacia operativa. A tales efectos, sus denodados esfuerzos han llevado aneja la creación de laboratorios bien dotados de utillaje y de recursos técnicos y bibliográficos apropiados para un responsable investigar. Un fruto serio y tangible, presente

y futuro, harto ajeno al frívolo dicho de Luis XV: *Après moi, le déluge*; y no en toda ocasión reconocido. Infortunadamente, la gente tolera mal el talante ascético de ceñirse a las dificultades, tanto más si el gesto es continuo. No obstante, es menester predicar con el ejemplo, como él lo ha hecho al luchar limpiamente, sin argucias. Bien lejos de su temperamento la artificiosidad, el verbalismo, la logomaquia... Bien cerca de su pensar, el rigor, la veracidad, el equilibrio, para salvar con realismo la trampa narcisista. Un maestro debe interesarse no sólo en sí mismo sino, sobre todo, en los avatares de las miras y proyectos de quienes le rodean. De este modo y manera sus realidades e inquietudes serán comunicables y compatibles. Respecto a la proyección del recipiendario en sus discípulos -y limitándola a un breve resumen referente a la Universidad Complutense de Madrid y a lo acaecido en las Universidades de Santiago de Compostela y de Salamanca-, cabe reseñar que, bajo su dirección, se han efectuado unas setenta tesinas de Licenciatura y más de una treintena de Tesis doctorales. En diferentes circunstancias y ocasiones propuso, y facilitó, la incorporación a centros europeos seleccionados -de Alemania Occidental, Francia, Gran Bretaña y Holanda- y a otros más lejanos -de Argentina y Estados Unidos de Norteamérica- de sus discípulos más relevantes. Estos, posteriormente, han constituido grupos propios de investigación: En la Universidad de León, los Catedráticos A. Reglero y P. Calvo; y en la Universidad de Salamanca, siguen a su lado los Profesores Titulares P. Hueso, M. Llanillo, N. Pérez y E. Villar. Análogamente, son Profesores Titulares ordinarios seis más de sus antiguos colaboradores, y otro es profesor de Investigación del C.S.I.C. En adición a lo indicado, es de citar que rebasan la veintena los profesores de Instituto de Bachillerato o de Escuelas Universitarias de E.G.B.; también, una media docena ejercen cargos de Analistas en la Seguridad Social, y cuatro más desempeñan puestos directivos en la Industria Químico-Farmacéutica.

-IX-

A estas alturas de mi disertación deseo puntualizar, sincera y llanamente, que en el conocimiento o epistemología de cada uno cabe haya bastante de lo temperamental y partidista. En consecuencia, dentro de tales premisas, es dable que alguien encuentre mis argumentaciones subjetivamente laudatorias. Sin embargo, a la vista están las referencias objetivas que soportan este apunte

biográfico, en cuyas facetas humanas hay tanto subrayable. Es palpable que en su vivir, no le han faltado al Prof. Cabezas especiales preocupaciones y sinsabores, que ha aceptado sin agobios inútiles, con sobriedad emotiva, sin sobrecarga de tristeza y rebeldía. Los que disfrutamos de su confianza y algo de su intimidad -que respetamos- sabemos de su reciedumbre y de su esperanzado transcurrir diario. Como sarmiento ha sufrido la poda, *ut fructum plus afferas*, para dar más fruto, con abandono activo, responsable y trascendente.

Es de recordar que hay sustantivos que reclaman adjetivos y otros que los rechazan; entre éstos la justicia, que se deteriora al aplicárselos, aunque Baudelaire les concediese *placet*. Obviamente, la justicia tiene que ser tal como es: sin pluses ni minuendos, sin que se le enjaretan cuerpos extraños: la que se cumplió en su día al elegir por unanimidad al Prof. José Antonio Cabezas Fernández del Campo Miembro de Número de esta Real Academia de Farmacia del Instituto de España.

En conexión con lo que acabo de exponer, no me parece superfluo traer a colación el arrumbado y vetusto refrán castellano: "El buen paño en el arca se vende", puesto que, paradójicamente, puede aplicarse todavía -en estos tiempos que corren de publicidad variopinta y agobiante- a un hacer y a un quehacer. En efecto, esta Corporación ha procurado reiteradamente, indagar sobre el mejor género guardado en el cofre científico y humano, para escoger así con el mayor esmero. Y por ello, insisto -respaldado por todo lo antedicho- tenemos aquí en estos momentos entre nosotros al nuevo Académico, a quien doy oficialmente la más cordial bienvenida, con regocijo ilusionado y entrañable afecto personal y colectivo. En un diccionario filosófico alemán encontré, no ha mucho, esta definición de esperanza: *Freudige Erwartung* ; esto es, alegre expectación. Y alegre expectación es la que plantea hoy este ingreso, que asegura asidua, ejecutiva y valiosa compañía.

Excmos. Srs. Académicos,
Distinguidos amigos,
Señoras y Señores:

Termino ya con mil gracias a todos, mis atentos oyentes. La brevedad es un factor de éxito, pero dudo sobre si he eludido el malogro. No sería de extrañar, pues, en lo que al recipiendario toca, que dada su condición de erudito lector, le viniese ahora a las mientes la despedida -en un banquete

homenaje en Salamanca- de su paisano Gabriel y Galán, poeta de Castilla:

"¡Adiós! ¡Hasta la primera!
gente que estudia o que ara
debe ser poco fiestera.
Yo me voy a mi senara
que estamos en sementera".

He dicho.