

Sesión In Memoriam Prof. Forteza. Repercusión anatómo-patológica de la sepsis.

Julián Álvarez

Catedrático de Anestesiología. USC

La sepsis severa es una situación clínica frecuente y de alta gravedad mortalidad superior al 50% de los pacientes que la sufren. Tiene una incidencia anual variable, pero que puede situarse en torno a los 220 casos/100.000 habitantes.

Desde hace años sabemos que, en la evolución del paciente séptico, tiene escasa o nula trascendencia la acción directa de los microorganismos sobre el tejido infectado, de hecho, lo habitual es que los órganos que no están en contacto con los agentes infecciosos son los que fracasan normalmente provocando el fallo multiorgánico y de alguna forma, hasta ahora no suficientemente aclarada, el fallecimiento de los enfermos. La aparición de fallo orgánico se ha atribuido de forma tradicional, siguiendo el esquema clásico de Bone, al daño celular y tisular ocasionado por una respuesta anómala inflamatoria⁴⁴ con predominio respectivamente del SIRS, MARS o CARS y dentro de este modelo, se ha intentado justificar toda la fisiopatología y clínica que presentan estos pacientes sépticos. Es la teoría inflamatoria de la sepsis, que con sus limitaciones continúa utilizándose habitualmente para explicar este síndrome.

La inflamación es un mecanismo de protección del huésped, correctamente regulada su último objetivo es reparar el tejido lesionado y alcanzar una estructura y función normal.

Cuando a partir de los años noventa, comenzaron a demostrarse evidencias del impacto de algunos polimorfismos genéticos en el pronóstico del paciente séptico, se intentó justificar alegando que de estos polimorfismos podía depender directamente la virulencia de la respuesta inflamatoria y que a mayor inflamación más daño tisular.

Nosotros nos unimos a la teoría genética, que justifica la mala evolución del paciente séptico, sin embargo, tras una revisión más profunda del tema, consideramos que la influencia genética es un factor más y posiblemente no el más importante.

Que la inflamación y la influencia genética no puedan explicar todos los signos y síntomas de la sepsis, no significa que no tengan importancia y que no se intente relacionar con otras observaciones. Se reconoce un modelo dual en la respuesta inflamatoria del paciente séptico, pero esta respuesta se asocia con mecanismos de muerte celular y de esta forma se teoriza a partir de las revisiones de Hotchkiss y Kart, la relación entre muerte celular por necrosis, respuesta inflamatoria aumentada y relativamente buen pronóstico y la existencia de una situación de anergia, con escasa respuesta inflamatoria, muerte celular por apoptosis, y escasas posibilidades de supervivencia. Podríamos decir, que con las aportaciones de Hotchkiss se inicia y consolida la teoría apoptótica de la sepsis.

La apoptosis, que es la muerte programada de la célula, ha ido adquiriendo una importancia creciente en los mecanismos fisiopatológicos de resolución de la inflamación, sin embargo, este mecanismo de evidente eficacia a nivel tisular, que puede estar inducido por el TNF, puede sufrir una alteración de su regulación y provocar una apoptosis patológica que inmunodeprime al

paciente y le impida ejercer los mecanismos de inflamación habituales ante una agresión séptica. En esta regulación de la apoptosis, adquieren una creciente importancia, las células Bcl-2, que expresan genes antiapoptóticos.

Esta apoptosis se traduce en una disminución de algunas líneas celulares linfoides, que pueden ser identificadas, mediante métodos de inmunohistoquímica en el bazo de los pacientes fallecidos por sepsis. Esta disminución celular, directamente relacionada con la apoptosis contribuye a justificar la alta mortalidad de la sepsis, al ocasionar una severa alteración de la inmunidad.

En el Hospital Clínico de Santiago de Compostela, el Profesor Forteza, maestro y amigo, realizó numerosos estudios post-mortem, de pacientes fallecidos por sepsis.

Él confirmó que las poblaciones linfoides (CD3, CD4, CD8, CD20, CD21 y BCL2) en pacientes fallecidos por sepsis y las hemos comparado con la celularidad linfoide que presenta el bazo de pacientes fallecidos sin patología infecciosa ni tumoral.

En los órganos de los pacientes fallecidos por sepsis, se observan sin embargo alteraciones, que ni la necrosis ni la apoptosis ni la posible hibernación pueden explicar. La afectación de la membrana basal en el SDRA es uno de estos fenómenos, que por otra parte se puede explicar por mecanismos de autoinmunidad. Es la teoría de la autoinmunidad, mucho menos desarrollada que las teorías inflamatorias y apoptóticas. En la autoinmunidad pretendemos centrar la última parte de nuestro estudio.

La autoinmunidad es un concepto de difícil definición según los conocimientos actuales. Se podría definir como la pérdida de la autotolerancia, es decir de la capacidad del sistema inmunológico de respetar los tejidos propios. Esta definición es incompleta, pues no tiene en cuenta que puede existir autoinmunidad sin alteración de los mecanismos de la autotolerancia, sencillamente por aparición de una intolerancia. La tolerancia a los tejidos propios se desarrolla embriológicamente de forma precoz.

La autoinmunidad puede sin embargo aparecer sin necesidad de que se alteren estos mecanismos, mediante la aparición de intolerancia inmunológica y es a este nivel donde juegan un papel fundamental los microorganismos. Se ha probado que la respuesta inmune dirigida contra un organismo infeccioso puede por similitud antigénica condicionar una agresión sobre tejidos humanos con los que guarda una gran similitud.

Que las infecciones por algunos microorganismos pueden cursar con fenómenos de autoinmunidad crónica, se conoce desde antiguo. Ya fue publicado en 1968 por Golstein que la lesión de las válvulas cardíacas tras infecciones por Streptococcus, se debía a la existencia de anticuerpos dirigidos contra polisacáridos del Streptococcus del grupo A que reaccionan de forma cruzada por su similitud antigénica con una glicoproteína situada en las válvulas cardíacas humanas y bovinas.

Este no es el mecanismo de autoinmunidad que se produce en la sepsis. La sepsis es un proceso agudo y la mencionada fiebre reumática es un proceso crónico que se desarrolla a lo largo de los años. La hemofagocitosis se considera uno de los mecanismos más agresivo de autoinmunidad, que puede ser inducido por citocinas. Este mecanismo se ha descrito en

pacientes con sepsis, aunque no se le ha dado demasiada importancia, puesto que su aparición se relaciona mucho más frecuentemente con algunos tipos de infecciones virales, fundamentalmente en pacientes inmunosuprimidos.

El daño pulmonar en general y el Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) en particular son otros fenómenos que no podemos explicar ni por apoptosis, puesto que no se ha encontrado apoptosis de ningún tipo de célula pulmonar, ni tampoco por necrosis, a pesar de la fibrosis proliferativa que aparece a partir de la segunda semana de evolución. Sabemos que el SDRA se debe fundamentalmente a una afectación de la membrana basal alveolar. Es el típico ejemplo de daño tisular que se produce en la sepsis, relacionado hasta este momento, tanto con la respuesta inflamatoria, fundamentalmente por activación leucocitaria, como con la técnica empleada en la ventilación mecánica.

Tras algunos datos obtenidos en estudios post norte, defendemos que el daño pulmonar, pueden explicarse al menos parcialmente por fenómenos de autoinmunidad, aunque en este caso el mecanismo de autoinmunidad difiere del de la hemofagocitosis.

El colágeno presente en la membrana basal del pulmón es colágeno tipo IV, formado por las cadenas α_1 , α_2 , α_3 , α_4 y α_5 . El colágeno tipo IV es poco frecuente, y está presente en la membrana basal pulmonar y renal. Se han descrito hasta ahora, muy pocas situaciones clínicas relacionadas con la patología de la membrana basal. La glomerulonefritis se produce por afectación de la membrana basal del glomérulo y el SDRA se produce por afectación de la membrana basal del alveolo pulmonar. Hasta el momento no se ha descrito ninguna patología relacionada con la membrana basal de las vellosidades aracnoideas.

Sabemos que existe un claro ejemplo de autoinmunidad con afectación de las membranas basales pulmonares y renales, que no es otro que la enfermedad de Goodpasture. En los pacientes afectados por esta enfermedad, se ha identificado y secuenciado el gen que regula y que codifica la síntesis de la proteína GPBP ("Goodpasture antigen binding protein"), descrita como habíamos mencionado en esta patología, pero según nuestros datos no siendo exclusiva de la mismo.

Esta proteína, un enzima del grupo de las quinasas, que no existe en condiciones normales o que existe en escasa cantidad, aumenta de forma significativa en los pacientes afectados por la enfermedad de Goodpasture. Se une al colágeno tipo IV, confiriéndole propiedades antigénicas, y ocasionando su desestructuración y la consecuente afectación de la membrana basal¹⁰⁴ debido a los anticuerpos que se forman. La GPBP tiene 598 aminoácidos y un peso molecular de 6800,8 Daltons. Su composición es C2988H4625N835O943S21 y se le estima una vida media de unas 30 horas in vitro.

Por microscopia confocal, demostramos la presencia del GPBP en la membrana basal de los pacientes fallecidos con SDRA, produciendo la desestructuración de la misma.

En conclusión, hemos aprendido que la repercusión anatomopatológica de la sepsis es muy variada, que ninguna de las teorías expuestas puede justificar en su totalidad este cuadro, pero que la presencia de GPBP en el pulmón de los enfermos sépticos, nos permite defender la que la autoinmunidad puede jugar un papel importante en este cuadro.

A Coruña, 7 de julio de 2022

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE GALICIA

Sesión In Memoriam Ilmo. Sr. D. Jerónimo Forteza Vila. Académico Honorario

“Evaluación de la certeza en el diagnóstico clínico”

Francisco Martelo Villar

Presidente

Jerónimo Forteza Vila nació en Godella (Valencia) en 1941. Hijo de Gerónimo Forteza Bover, eminente hematopatólogo, creador del instituto de investigaciones citológicas de Valencia en 1966, ubicado actualmente en el la Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de la capital levantina.

Estudió en el colegio Marianista Nuestra Señora del Pilar de Valencia. Se licenció y doctoró cum laude y obtuvo el Premio Extraordinario en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

Su formación como patólogo se inició en la clínica de la Concepción de Madrid de la mano de Horacio Oliva a quien consideraba su maestro.

Realizó y disfrutó de una estancia posdoctoral en la Universidad de Ulm, el Instituto de Patología de Kiel y la Universidad de Heidelberg. Estaba orgulloso de la experiencia. Volvió para ser profesor agregado de Histología y Anatomía Patológica de Murcia, ciudad, al mismo tiempo, tan cerca y tan lejos de su Valencia. Sintió admiración por el Hospital General de Asturias, en aquel momento, sala de máquinas de tantas convulsiones profesionales y de las soluciones para la enseñanza MIR en España y allá se fue.

Pronto se dio cuenta que su juventud y su pujanza, compaginaba más con la puesta en marcha de un hospital nuevo, un hospital por hacer y lleno de esperanza y aquí se vino, en 1974, como jefe de servicio de la Ciudad Sanitaria “Juan Canalejo” de A Coruña, actual CHUAC. Aquí trabajó, encantado y acumulando una importante experiencia durante 11 años,

hasta que; le surgió la oportunidad de ser profesor universitario en Santiago. Era alcanzar su proyecto, casi vital, de convertirse en catedrático de Anatomía Patológica de nuestra universidad. Una vez conseguido, fue feliz en Compostela, trabajando como patólogo, enseñando e investigando hasta su jubilación que le llevó a la Universidad Católica de Valencia, para seguir disfrutando de la ciencia los últimos años de su vida.

Desde este escueto resumen que utilizo como marco temporo-espacial profesional de Jerónimo Forteza, quiero iniciar el camino, para hacerles llegar su pensamiento a partir de datos objetivos de sus actuaciones, pero sin pretender despojarme de la contaminación afectiva de mi relación de amistad con él durante tantos años.

Y tiene que ser así, porque cuando le conocí como compañero en el Hospital era un patólogo, con seis años de experiencia en La Coruña, muy dedicado a su trabajo, en la sala de autopsias o en laboratorio, pero, además, pegado a un teléfono para mantener, permanentemente, el contacto con los clínicos. La mayoría de los profesionales del hospital eran médicos formados en centros punteros de nuestro país o del extranjero, pero; curiosamente, no teníamos asumida la importancia de poder contar, en todo momento, con la ayuda de la morfología para explicar la sintomatología y en un porcentaje alto de ocasiones el encontrar el origen de la enfermedad de nuestro paciente o la causa de su muerte.

Esa objetivación es la alteración del complejo estructura-función. Es el concepto de lesión. Forteza repetía. La lesión no es la enfermedad, pero nos acerca a su comprensión.

La lesión la localizaban en los órganos en el Renacimiento, en los tejidos con Bichat y en las células con Virchow, pero, Forteza señalaba a la autopsia como el hito histórico definitivo de la Anatomía Patológica y su desarrollo en el siglo XIX en el Guy's Hospital de Londres y en la escuela vienesa. A esta le ponía más énfasis por su admiración por Rokitansky, primer catedrático de Anatomía Patológica en Viena, y por su germanofilia, repitiendo que nuestro hospital era un "Allgemeines Krakenhaus", es decir un hospital general como el de Viena. Hacía referencia en sus lecciones también a la aportación de Virchow en Alemania y la explosión de Welch en el Johns Hopkins Medicine University School of Medicine de Baltimore con el uso del microscopio en la Morfopatología.

En las autopsias clínicas del hospital el ritual era primoroso. Se entraba en un templo, en el santuario de la ciencia presidido por el paciente difunto.

Comenzaba con la aportación del clínico recitando la historia clínica y los datos de los estudios efectuados al paciente. A continuación, la autopsia, efectuada con rigor y destreza por el Dr. Forteza o alguno de los patólogos del servicio. Recitaban los hallazgos de la Anatomía patológica macroscópica en órganos y tejidos. Es increíble la cantidad de información que los clínicos recibíamos aportada por la anatomía macroscópica bien diseñada.

En mi especialidad, a través de las necropsias de nuestros grandes quemados, nos hizo replantear el tratamiento en situaciones concretas mejorando la tasa de mortalidad. Se llegó a hacer la autopsia a prácticamente todos los quemados fallecidos en el centro, circunstancia que no se daba en ningún otro hospital en nuestro país. Las exploraciones de imagen en los pacientes de una unidad de aislamiento por las infecciones como son los quemados están limitadas y la sospecha clínica con diagnóstico precoz es decisiva.

El campo estrella, la patología tumoral. Se percibía a través de los hallazgos que estábamos ante una realidad manipulable.

Era un incentivo para mejorar el valor de la anatomía topográfica para cirujanos y médicos, que permitía el diseño de la actuación de los profesionales para llegar a ellas a través de las nuevas técnicas de imagen emergentes, ecografías, resonancia magnética, Tac, técnicas de medicina nuclear etc. y capacidad para reconocer los espacios donde asientan las lesiones y poder diagnosticarlas o tratarlas con la ayuda de técnicas emergentes como la de la endoscopia y laparoscopia y más recientemente la robótica. La autopsia clínica tras el fallecimiento reciente era muy esclarecedora. Conforme se prolonga el intervalo "post mortem", decía, decrecen las posibilidades de alcanzar un diagnóstico certero.

Era control de calidad en el hospital. Forteza repetía el lema del proyecto educativo de la universidad de Ulm. AGE QVOD AGIS con el sentido de "lo que estés haciendo, hazlo bien". Y, así era.

Muchos de los casos eran expuestos después en el salón de actos en una sesión anatomo clínica, defendida por Forteza como mejor método de educación médica. Sin duda, era el momento de comparar los diagnósticos nosológicos con los informes patológicos post mortem. Es una oportunidad para el aprendizaje, pero; en el ágora del hospital, por lo que hay que asumir que, los demás aprenden a no cometer errores teniendo presentes los tuyos. Quedan en el tendal tus aciertos y tus errores ante el auditorio. Pero, la presión en la sesión la tenía el clínico, como, previamente, la había tenido para pedir la necro a la familia, solicitar los espacios del hospital para mantener el cadáver o contener las prisas de las funerarias.

En la sesión, las llaves de la verdad, eran un secreto en los papeles y la mente del patólogo concedor de su triunfo seguro al finalizar el acto.

Había que convencer a Forteza de que los patólogos en alguna ocasión podrían ser los errados.

Empezó a repartir lapsus y desaciertos organizando sesiones con casos de errores de diagnóstico anatomopatológico por fallo de las técnicas del laboratorio o despiste del profesional. Todo el mundo asumió que su autoestima iba de la mano de aprender en

las sesiones desde el estrado o desde las butacas, unos días como héroe otros como villano. Eran tiempos ilusionantes, con menos temor a la crítica y a las demandas medico legales.

Pero también tiempos de apertura política. Tiempos difíciles para la gestión sanitaria. Surgieron dificultades en el hospital y él se ofreció para asumir la dirección general del centro, actual gerencia. Quería aportar sus ideas de médico muy involucrado con la empresa, para apoyar a todos los profesionales y conseguir un hospital eficaz y si pudiese al mismo tiempo eficiente. Está bien lo de si pudiese, porque repetía. “Los economistas sólo quieren ahorro. “Si nos dirigen ahorraremos misiles, pero perderemos la guerra de la sanidad”. Trabajó sin horario, compaginando la gestión sin abandonar el servicio, intentado poner orden y concierto, pero sobre todo estímulo profesional, desde el orgullo de pertenecer al hospital.

En esta casa ingreso por ese tiempo como gestor. Ocupó el sillón de Gerencia y Gestión Hospitalarias, aunque aquí su tarea fue la Anatomía patológica y la enseñanza de la Medicina.

Como anécdota relax decir que en ese momento decidió comer con una regularidad quincenal con cuatro compañeros uno de ellos quién les habla. Lo divertido era que nuestro saludo al llegar al lugar de reunión era una frase en alemán que él nos había enseñado “Obligatorische Bestellung”, que significa “orden de obligado cumplimiento” sentencia con la que acababa todos sus escritos como gerente y que ponía de los nervios a los delegados sindicales tan activos en la época posfranquista del momento.

Precisamente, los sindicatos, se apoderaban de su despacho, intentando asesorar o imponer las decisiones. Fue un tiempo de distensión necesario, pero corto porque pronto volvió a recluirse en el servicio, apoyado por un grupo de profesionales de primera línea al que él estimulaba. Incrementa su relación con el eminente Juan Rosai, su gran amigo y trabajador incansable que se había convertido en consultor de los casos difíciles. Pone en marcha el Club de linfomas de la mano de su muy querido y malogrado discípulo Ignacio Solas Refecas. Estaba pendiente de la innovación permanente.

Innovación para superar las averías inacabables de su microscopio electrónico, ilusionado con la relación virus célula, y la innovación para penetrar en el campo de la patología molecular con la secuencia de los cromosomas y los anticuerpos monoclonales introducidos por Cesar Milstein en Cambridge en Inglaterra en 1975, lo que le supuso el premio Nobel de Medicina en 1984 y el doctorado “Honoris Causa” en la Universidad de Vigo en 1999.

Su hallazgo supuso un avance decisivo en calidad para la Inmunohistoquímica y un paso hacia adelante en la Inmunología y en la terapéutica. Ciencias nuevas para establecer una nueva Morfología. En ellas tenía depositada la ilusión de que se pudiese mejorar la

distrofia muscular que había aparecido en su hija Mónica y que era su gran desazón de esos años.

Lleno de esperanza se fue a Santiago de Compostela. Como señalé con anterioridad, allí fue feliz en su puesto de patólogo comprometido, de catedrático de la Facultad, director de docencia e investigación del Hospital Universitario, coordinador del Área del Cáncer del Instituto de Investigaciones sanitarias de Santiago (IDIS) y vicedecano de la Facultad de Medicina.

En esos tiempos, las biopsias dirigidas por la imagen, la enorme capacidad para reconstruir la anatomía del paciente en imágenes espaciales, los isótopos radiactivos y las pruebas del laboratorio sofisticadas comenzaron a resolver, en vida del paciente, las dudas que antes solo despejaba la autopsia clínica. Forteza tuvo que replantear las sesiones anatomo clínicas para continuar con la idea de la importancia de la formación global del médico con la ayuda de la morfología. Con todo y con eso, no asumía la desaparición del templo de la autopsia clínica.

Las líneas de trabajo de la Unidad de Medicina Molecular y del servicio de Anatomía Patológica que dirigió junto a Juan Varela, también, Académico numerario de esta institución, se hicieron punteras en la investigación oncogenética, basadas en la Inmunopatología y la genética molecular, pero; siempre, teniendo en cuenta, ante todo, que era un médico, un médico capaz de diagnosticar en los tejidos.

Pero, lógicamente, también hubo de superar dificultades personales y lo hacía como un torero levantino. ¡Valor que detrás del toro puede encontrarse lo peor!

En uno de los momentos complicados de su salud, le ayudó un amigo entrañable común, el cirujano Pascual Parilla, también valenciano, premio Príncipe de Asturias que le sacó de una difícil encrucijada. En ese momento decía Parrilla: “A Jerónimo no hay que dejarle pensar, porque te dice lo que hay que hacer”. En esa ocasión, como siempre, batalla superada contienda olvidada.

Le marcó la educación extraordinariamente dura y exigente por parte de su padre, figura excepcional de la Hematopatología, pero que vivía en un mundo distinto, circunscripto al giro permanente en el universo celular de su laboratorio de investigación.

Las debilidades de su personalidad, que tuvo que superar, tienen que ver con ello y con la dificultad de caminar discapacado por la tartamudez. Quería conseguir el lenguaje fluido y con enorme dedicación lo consiguió en gran medida. No quería ser el hijo de papá sino subirse a los hombros de su padre y también lo consiguió.

Desde su talento se ancló al trabajo y al permanente espíritu de superación, lo que le convirtió en una referencia en su profesión.

A pesar del recorrido geográfico que hemos hecho de su vida, tengo que decirles que, nunca se desprendió de la idea de Rilke, "La verdadera patria del hombre es la infancia". La suya era Valencia. Siempre la mantuvo como propia y; el llegar, algún día, triunfante a ella era una meta, algo más; un anhelo, que cumplió cuando se instaló allí para trabajar, con un enorme bagaje de conocimientos, los últimos años de su vida.

Hoy, queremos decirle a su familia que le echaremos de menos y se lo decimos con gran afecto a María Dolores, a sus hijas Cristina, Mónica, Patricia aquí presentes y a su hijo Alberto que fue su guía y sus manos, durante los últimos tiempos cuando la enfermedad de Párkinson se encerró con él.

La Real Academia de Medicina de Galicia le recordará siempre como un extraordinario patólogo, excelente profesor universitario, conformador de médicos y gestor sanitario, entregado a la tarea de mejorar nuestros hospitales y la enseñanza con el objetivo de optimizar la calidad asistencial de nuestros pacientes.

Fue una mente capaz de organizar y hacer visible la complejidad, compartiendo sus logros con los demás desde una perspectiva humanista de la Medicina.

Nuestro reconocimiento.

Gracias.

He dicho