

DISCURSO DE INGRESO
DEL
Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Martínez-Falero y Martínez

EL HIGADO
Y UNA ENFERMEDAD SINGULAR:
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA



Depósito Legal: M - 35.786 - 1994

Imprenta Ideal, S. L. - Chile, 27 - Telef. 359 57 55 - 28016-MADRID

INTRODUCCION

Excelentísimo señor Presidente.

Excelentísimos señores Académicos.

Señoras, Señores, queridos amigos.

Siento en estos momentos una emoción contenida, pero natural, por el acto de ingreso en la Real Academia de Doctores, como miembro de número, aunque este hecho se haga más tarde en el tiempo, de lo que se esperaba y estaba previsto; pero al fin ha llegado.

Mi agradecimiento a los Académicos que presentaron mi propuesta de ingreso, los Doctores: don Manuel Martel, don Arturo Fernández-Cruz y don José María Barajas, por su generosidad y confianza que han depositado en mí, al evaluar mi historia universitaria y la trayectoria profesional.

Desde ahora adquiero el compromiso de trabajo y dedicación a las labores académicas y espero no defraudar con mi actividad

en el área que se me encomiende, a la Junta Directiva de la Real Academia de Doctores y a mis colegas académicos, todos de alto nivel profesional, que componen esta docta corporación.

Gratitud a Enriqueta, mi mujer, siempre a mi lado que con abnegación, exquisita sensibilidad y sólida formación cultural y humanística, me han servido de estimulantes para conseguir las metas propuestas; y a mis hijos Rosa María, Jesús y Carlos, para que sigan trabajando en sus respectivas profesiones con la ilusión que lo hace su padre.

No quiero terminar estas palabras sin dedicar un grato recuerdo a mi antecesor en la medalla número ocho de esta Real Academia, Doctor don Pablo García Berasategui, que ejerció con éxito y entusiasmo. Finalmente mi agradecimiento al Doctor don José María Barajas, Secretario General de nuestra institución, profesional científico, académico honorable y hombre bueno, por el honor que me concede al contestar a mi discurso de ingreso y porque es condiscípulo, colega y amigo entrañable. Gracias, José María.

El hígado es una víscera que llamó la atención a los estudiosos, desde varios milenios antes de Jesucristo. Sacerdotes de Babilonia construyeron en arcilla un modelo de hígado de cordero, hace aproximadamente unos cuatro mil años. Esta terracota se conserva en el museo Británico en Londres. En ella se puede apreciar una división que se corresponde con la que hoy hacen los modernos estudios de anatomía, empleando técnicas de inyección de colorantes para la enumeración de segmentos relacionados con el árbol vascular intrahepático, que tiene tanta importancia para la actuación quirúrgica sobre este órgano.

La leyenda narra, cómo los hechiceros relacionaban la forma del hígado del animal sacrificado, con los diseños bélicos. De esta manera los adivinos griegos, mostraban a los soldados el hígado de un animal, antes de partir para las contiendas de la guerra de Tebas, vaticinándoles según la forma que tenía esta víscera, el resultado de las batallas.

Tuvo que pasar mucho tiempo para que los científicos, abandonadas estas ideas empíricas, empezaran a conocer que el hígado es un órgano con una estructura y unas funciones muy complejas.

Todavía en la actualidad, después de los grandes esfuerzos por parte de los clínicos y patólogos, no ha concluido la tarea, para establecer la correlación entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades y los trastornos funcionales indicados por el laboratorio o por la histopatología. Pero es esto, esencialmente, lo que el hepatólogo moderno tiene que perseguir.

En la descripción de la enfermedad, de la que después nos vamos a ocupar, trataremos de buscar en todo lo posible estas correlaciones. Pero veamos como prólogo, a los autores más importantes, que en orden cronológico, se han ocupado del estudio del hígado.

Francis Glisson, de Londres (1597-1677), que describió la cápsula que lleva su nombre, que sirve de envoltura al hígado y lo delimita de las vísceras vecinas. También inició el estudio de la circulación portal.

Marcelo Malpighi, de Bolonia (1628-1694), hizo los primeros estudios macroscópicos de la estructura hepática.

René Laecnec, de París (1781-1826), correlacionó la clínica con los hallazgos en las autopsias y acuñó el término de cirrosis.

Karl van Rokitansky, de Viena (1804-1878), estudió la relación entre clínica, anatomía patológica y procesos bioquímicos, así mismo describió el cuadro sindrómico de atrofia amarilla aguda, como proceso hepático crítico.

Claudio Bernard, de París (1813-1878), gran fisiólogo que estudió las funciones del hígado y sus correlaciones endocrinas.

Hijmans van Der Bergh, de Utrecht (1869-1943), hizo grandes

aportaciones para el conocimiento del metabolismo de los pigmentos biliares y describió una reacción para el estudio de la bilirrubina, que lleva su nombre y se ha usado durante mucho tiempo.

Ludwig Aschoff, de Friburgo (1866-1942), anatomopatólogo que describió el sistema reticuloendotelial del hígado, que tanta importancia iba a representar en la patología hepática.

Hans Eppinger, de Viena (1879-1946), clínico eminente que sistematizó las enfermedades del hígado por correlaciones clínico-patológicas y estudió las ictericias y las lesiones de los capilares biliares.

Hans Popper, de Nueva York (1908-?), que es uno de los mejores investigadores de la actualidad. Sus estudios en el campo de la clínica, bioquímica, inmunología y anatomía patológica, son conocidos en todo el mundo y han abierto nuevos cauces en el conocimiento que le han valido para fundar una escuela de hepatología, en la que brillan sus discípulos tales como: Schaffner, Sherlock, Levy y Rubin.

Es cierto que las enfermedades del hígado representan una parcela de extraordinario interés en la Patología médica, que requiere una especial atención y por ende en el XI Congreso de Patología digestiva, que se celebró en Barcelona en el año 1968 y ante el interés que despertaron las Comunicaciones que allí se presentaron sobre enfermedades del hígado, se acordó el crear la Sociedad Española de Hepatología, atendiendo a las sugerencias que entonces hizo el Profesor don Manuel Díaz-Rubio. Desde ese momento existe esta sociedad de la que somos socios fundadores, los que allí presentamos Comunicaciones, y que tiene una trayectoria muy brillante como filial de la Sociedad Española de Aparato Digestivo.

Desde siempre hemos dedicado mucha atención a las enferme-

dades del hígado en mesas redondas, conferencias y publicaciones; ahora traemos aquí el estudio de una enfermedad singular dentro de la hepatología, la cirrosis biliar primaria.

CONCEPTO

La cirrosis biliar primaria (CBP), es una enfermedad de curso crónico que hay que encuadrarla dentro de las hepatopatías con colestasis. Las primeras descripciones de la enfermedad, las hicieron Addison y Gull, en el año 1851, pero fue Hanot, quien estudió la clínica y puso de manifiesto el constante aumento de colesterol y la presencia de xantomas, por lo que denominó a la enfermedad, cirrosis biliar xantomatosa. Ahrens, en el año 1950, crea el nombre CBP, nombre afortunado, que aunque no responda exactamente a la realidad, se sigue empleando. Han sido Rubin, Popper y Schaffner en 1965, los autores que catalogan esta enfermedad como una colangitis crónica destructiva no supurativa, teniendo como base el patrón histopatológico de las alteraciones hepáticas, que después comentaremos. Esta denominación, quizás por larga y compleja, no ha podido desplazar al término acuñado por Ahrens de CBP universalmente aceptado, al que nos referiremos en lo sucesivo.

CLINICA

La enfermedad afecta primordialmente a la mujer, en el 90 por 100 de los casos, en edad comprendida entre los 35 y los 70 años; frecuente en Europa, América y Oceanía y rara en Asia y en Africa.

Después de un período más o menos largo de silencio clínico, comienza la enfermedad de manera insidiosa hasta que aparecen síntomas que nos permiten encuadrarla. Veamos los más importantes.

Prurito.—Es uno de los síntomas más característicos y cons-

tantes de la CBP, que muchas veces precede a la ictericia. La localización preferente, en el comienzo, es la palma de las manos y la planta de los pies; después se generaliza a toda la piel. El picor es intenso, impide dormir al enfermo, que muestra señales de rascado en varias zonas del cuerpo y no es infrecuente que haya consultado con el dermatólogo.

Es característica la existencia de una zona en la espalda, de piel más blanca, rodeada de otra más pigmentada, que simula las alas de una mariposa. La piel se torna dura y rugosa por déficit de vitamina A. En ocasiones pueden aparecer zonas con hipertrichosis.

Se supone que el mecanismo que determina la aparición del prurito, sea la elevación de algún ácido biliar en la sangre.

Ictericia.—A veces no está presente en el comienzo de la enfermedad, aunque después aparece de manera constante y tiene un tinte verdínico, en los estadios avanzados.

Xantelasmas y xantomas.—Cuando el aumento de los lípidos es constante, por encima de 1.300 mg. por 100 ml., aparecen los xantelasmas acumulados en el ángulo interno del ojo. Si la hiperlipidemia es superior a 2.000 mg. por ml., surgen xantomas planos en la palma de las manos, cuello, surco inframamario y xantomas tuberosos en codos, rodillas y talón de Aquiles.

Hepato y esplenomegalia.—El hígado está aumentado de tamaño y es de consistencia dura y en los estadios finales de superficie rugosa, nodular apreciada por palpación. El aumento del bazo, se encuentra desde el comienzo de la enfermedad; el tamaño evoluciona de manera progresiva y se acompaña al final de ascitis, encefalopatía y varices esofágicas, síntomas que definen el desarrollo de la hipertensión portal.

Diarreas.—Con mucha frecuencia aparecen esteatorreas. Como consecuencia de la colestasis y el descenso de la secreción de

ácidos y sales biliares a la luz intestinal, se produce una defectuosa digestión de los lípidos, que lleva consigo también desnutrición.

La mala absorción de las grasas influye en que haya déficit de vitaminas liposolubles: A, D y K, que determinan la aparición de hemeralopias por falta de vitamina A; osteomalacia, dolores óseos, fracturas espontáneas y osteoporosis por falta de síntesis proteica y de vitamina D; cuadros hemorrágicos por falta de protombina y disminución de los factores VII y X que se sintetizan en el hígado en presencia de la vitamina K.

Dolores neuríticos.—En ocasiones aparecen dolores intensos en las puntas de los dedos de manos y pies, producidos por infiltraciones xantomatosas en las vainas de los nervios periféricos, que originan neuropatías.

Perturbaciones corneales.—La colestasis impide eliminar el cobre y favorece que este metal se deposite en el hígado y en algunos tejidos. Esto se puede apreciar claramente en el anillo de Kayser-Fleischer, que se forma alrededor de la córnea y que a veces resulta difícil de diferenciar del que aparece en la enfermedad de Wilson.

ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones de las sustancias bioquímicas que se producen en la CBP, están determinadas por la dificultad de ser eliminadas por la bilis, por esto encontramos en el suero sanguíneo las siguientes desviaciones; aumento de bilirrubina —sobre todo la conjugada—, colesterol, lípidos totales, fosfatasa alcalina —cinco o seis veces por encima de lo normal—. Las transaminasas se encuentran poco aumentadas y siempre dependiendo del grado de necrosis hepatocelular. En el proteinograma se aprecia aumento de las gammaglobulinas. En las inmunoglobulinas sube la fracción IgM y algo menos la IgG. La IgA está normal. La velocidad de sedimentación está también elevada.

Por técnicas inmunológicas se puede detectar la presencia de anticuerpos antitissulares. Los anticuerpos antimitocondria están aumentados casi en la totalidad de los casos de CBP, de forma que constituye un marcador serológico de certeza de esta enfermedad, sobre todo el M-2, y que no están presentes en otros tipos de colestasis. También se pueden encontrar otros anticuerpos: antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos y muy recientemente antilinfocíticos.

La retención de la bromosulfotaleína (BSP) puede estar aumentada.

ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscópicamente y por observación laparoscópica, se aprecia hepatomegalia con la superficie de color verde; lisa en los estadios iniciales y con nódulos en las fases avanzadas de evolución. Con frecuencia se aprecian adenopatías en el hilio hepático y acompañando a las vías biliares. Estos ganglios están cargados de células reticulares y fagocitos repletos de pigmentos biliares.

Microscópicamente se pueden observar cuatro estadios, según el momento evolutivo y que Schener desde el año 1967 los clasifica así:

Estadio I.—Con lesión ductal que puede ser patognomónica, con necrosis y rotura de las células del epitelio de los conductos biliares septales e interlobulares. En torno a estos conductos biliares deteriorados, se agrupan linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos, formando folículos. Los espacios porta suelen estar normales y la membrana limitante que los separa del lobulillo hepático está intacta. En el interior de los lobulillos hay hiperplasia de las células de Kupffer y signos de hipertrofia celular.

Estadio II.—Con proliferación ductal y gran reducción del número de conductillos biliares portales y presencia de neocanalícu-

los de epitelio displásico que están cegados. Los espacios porta son grandes, en forma de estrella, con un infiltrado inflamatorio que deteriora la membrana limitante. La colestasis se presenta en las áreas periportales y en ocasiones se observan cuerpos hialinos de Mallory. Los granulomas son menos frecuentes y en las zonas periportales hay un grado moderado de necrosis hepatocelular.

Estadio III.—De cicatrización, con presencia de septos fibrosos que rodean y penetran en los lobulillos hepáticos. Pueden persistir signos de inflamación, con depósitos de pigmentos biliares en el interior de los hepatocitos.

Estadio IV.—Con nódulos de regeneración como ocurre en otros tipos de cirrosis. Es significativo en este estadio, la existencia de canalículos biliares en los septos fibrosos. Hay depósito de cobre en los hepatocitos que se pueden detectar por métodos histoquímicos con ácido rubeánico y orceína.

ETIOPATOGENIA

Hasta el momento no se tiene certeza de la causa que produce la CBP.

Las hipótesis de etiologías víricas o tóxicas no se han comprobado. No es frecuente tampoco, la asociación de antígenos de superficie de la hepatitis B en la CBP.

Dada la frecuencia de la enfermedad, casi siempre en mujeres, se pensó que las hormonas femeninas y sus alteraciones podrían representar gran papel en la etiología de la enfermedad, pero esta hipótesis no se ha podido confirmar.

Lo que sí parece probado es que en la CBP existen trastornos inmunológicos y fenómenos de autoinmunidad en los mecanismos

de producción de la enfermedad. Vamos a comentar los aspectos actuales en este sentido.

Desde hace años se sabe que en esta enfermedad aparecen alteraciones de la inmunidad humoral, con existencia de anticuerpos no específicos, inmunocomplejos y perturbación del complemento.

También se han demostrado alteraciones de la inmunidad celular, sin que se haya podido comprobar si estos trastornos inmunitarios son primarios y responsables de la enfermedad o secundarios a la lesión hepática.

En la actualidad se conoce que la regulación inmunitaria depende de la integración entre los linfocitos T, los linfocitos B y los macrófagos, con la intervención de ciertos antígenos. Los linfocitos T regulan la función de las células B que segregan inmunoglobulinas. Esta acción la ejercen, de un lado, mediante la presencia de los linfocitos T inductores y de otro, inhibiéndola por actuación de los linfocitos T supresores. La función de los linfocitos T supresores está disminuida en la CBP, lo que produce un estado de respuesta hiperinmune que ocasiona un aumento en la síntesis de inmunoglobulinas y la presencia de una IgM inmunoreactiva, que sería la responsable de la alteración del complemento y de la persistencia de la lesión en la célula hepática.

Ultimamente se ha demostrado la existencia de anticuerpos antilinfocíticos, que están muy elevados en la CBP, lo que apoya la hipótesis patogénica que esta enfermedad tenga marcado carácter autoinmune.

Teniendo en cuenta estos hechos y la comprobación que en todos los enfermos con CBP en los que se han hecho trasplantes hepáticos aparecen anticuerpos antimitocondria y en algunos se produce de nuevo la enfermedad, nos hace suponer que la CBP es una enfermedad multisistémica aunque sus manifestaciones clínicas sean preferentemente hepáticas.

También va en favor de este criterio la circunstancia que la CBP se asocia frecuentemente con enfermedades de etiología autoinmune: como artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, lupus eritematoso diseminado, CRST (carcinosis, Reynaud, esclerodactilia y telengectasia), acidosis tubular renal y vasculitis.

Una sugestiva hipótesis explicaría la patogenia de la enfermedad, basándose en las lesiones histopatológicas antes descritas, de la siguiente manera. Un agente no conocido lesiona los ductos como se ha descrito en el estadio I. Esta lesión ductal permite que salga la bilis al intersticio, lo que produce el aumento sérico de la fosfatasa alcalina y de las sales y ácidos biliares causantes del intenso prurito. Alguno de los antígenos que penetran en el intersticio, influye en la formación de granulomas periductales, como se ha visto en el estadio II. La reacción inflamatoria progresa, altera el ducto hasta hacerlo desaparecer y se sustituye por septos fibrosos cicatrizales, característicos del estadio III, esto es, colangitis crónica destructiva, no supurativa, definición apoyada en el patrón hispatológico que dieron en 1965, Rubin, Popper y Schaffner, que hemos mencionado al principio. Finalmente, la aparición de nódulos de regeneración, fase de cirrosis del estadio IV.

El bloqueo biliar tardío puede explicar por qué la ictericia no es un síntoma precoz en la enfermedad y también que los antígenos formados pasan a la sangre, donde se unen a los anticuerpos de la inmunoglobulina IgM, que al activar el complemento forman complejos antígeno-anticuerpo, que producirían lesiones extrahepáticas, como ocurre en las enfermedades que con frecuencia se asocian a las CBP y que antes hemos indicado.

Los factores genéticos también pueden influir en la patogenia. Estudios realizados en la Clínica Universitaria de Pamplona, en los Servicios de Inmunología y Digestivo, en seis familias de enfermos con CBP para determinar el código genético de esta enfermedad, por el sistema HLA y valorar así la posibilidad de predisposición

de presentar patología autoinmune, después de estudiar un total de 42 familiares, llegaron a las siguientes conclusiones:

1.^a Mayor incidencia respecto a la población normal de anticuerpos antinucleares, antimitocondria y antimúsculo liso.

2.^a Alteración en los niveles de inmunoglobulinas.

3.^a Que no existe relación entre la presencia de un determinado haplotipo y la existencia de anticuerpos, lo que indicaría que la predisposición familiar autoinmune no estaría ligada al sistema HLA.

4.^a Se estima importante el estudio de los familiares de enfermos de CBP para detectar precozmente posible patología autoinmune.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la CBP se apoyará en la presencia de los siguientes datos:

— *Historia*: mujer de edad madura, comienzo insidioso de la clínica, con prurito generalizado muy intenso, a veces diarreas.

— *Exploración clínica*: ictericia, que puede aparecer tardíamente, hepatoesplenomegalia, xantelasmas, xantomas y eventualmente, anillo corneal de Kaiser-Fleischer.

— *Alteraciones bioquímicas*: aumento de la bilirrubina conjugada, del colesterol, de lípidos totales, de fosfatasa alcalina, esta última más de tres veces la cifra normal. Aumento de la inmunoglobulina IgM, positividad de anticuerpos antimitocondria, sobre todo M2, y eventualmente otros anticuerpos: antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos y antilinfocíticos.

— *Otras alteraciones:* hay aumento de la velocidad de sedimentación y BSP.

— *Anatomía patológica:* biopsia hepática con hallazgos histopatológicos de patrones superponibles a los estadios reseñados, según la fase evolutiva de la enfermedad.

Se estima que para establecer el diagnóstico con certeza de la CBP tienen que estar presentes, por lo menos tres de estos criterios:

- 1.º Elevación de la fosfatasa alcalina tres veces por encima de los valores normales.
- 2.º Elevación de las inmunoglobulinas IgM.
- 3.º Anticuerpos antimitocondria positivos.
- 4.º Hallazgos histopatológicos compatibles.

Naturalmente que estos criterios son válidos si ha descartado que la colestasis no es secundaria a obstrucción de vías biliares, para lo que es necesario comprobar su permeabilidad por los métodos que hoy disponemos: ecografía, colangiografía por diversos procedimientos, TAC, etc.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay que diferenciar la CBP de otras enfermedades, con las que existen datos de historia, exploración clínica y alteraciones biológicas, que se pueden superponer. En primer término con la hepatitis crónica activa. En ambas enfermedades pueden coexistir muchos datos de historia y alteraciones analíticas que hacen difícil, en estos casos, la diferenciación. Hace tiempo se hacía la prueba *ex iuvantibus* con administración de corticoides. En la hepatitis

crónica activa hay respuesta favorable en corto plazo de tiempo, mientras que en la CBP no se modifica ningún dato. También hay que establecer el diagnóstico diferencial con la sarcoidosis hepática. La positividad del test de Kwein afirmará que se tratará de esta enfermedad. El diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante, con el carcinoma de vías biliares intrahepáticas o con la colangitis inducida por drogas, ya no presenta tantas dificultades.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

La CBP es una enfermedad de evolución lenta y progresiva, a veces con remisiones clínicas espontáneas. No es fácil predecir la duración; pueden pasar 10-15 años desde que se hace el diagnóstico hasta la muerte.

Hay algunos criterios que pueden orientar al clínico para establecer el pronóstico. Una vez instalada la ictericia, la vida media es alrededor de cinco años. La presencia de hipertensión portal con todos sus síntomas, agrava el pronóstico y la supervivencia se estima entre 12-18 meses, variando según la entidad clínica de alguno de los síntomas. La hiperbilirrubinemia por encima de 15 mg. por ml., indica un pronóstico grave; los enfermos no superan los doce meses de vida.

Otros signos de evolución grave y mal pronóstico son la disminución del prurito, la desaparición de los xantomas, xantelasmas y una baja importante del peso corporal.

TRATAMIENTO

Vamos a comentar los medios de que disponemos hoy para el tratamiento de la CBP.

Sorprende el hecho que una enfermedad con presunta natura-

leza autoinmune no responda al tratamiento con corticoides o inmunosupresores; es más, hasta resultan perjudiciales estos fármacos, porque una vez establecida la colestasis, empeoran los síntomas óseos y aumenta la osteoporosis, por lo tanto no se deben usar.

Se ha empleado la azatiopirina sin que se lograra aumentar la supervivencia. Transitoriamente hace descender las cifras de fosfatasa alcalina y la tasa de IgM.

El prurito es el síntoma más molesto. Se puede mejorar con la administración de colestiramina, por la acción quelante de esta resina de intercambio, que impide que se reabsorban las sales biliares a las que se atribuye el prurito, cuando se depositan en la piel; se emplean dosis de cuatro gramos tres veces al día, antes de las comidas. También está indicado el fenobarbital. Los anti-histamínicos dan peores resultados.

Se usa la D-penicilina por su acción quelante del cobre, para tratar de evitar los depósitos de este metal en el hepatocito.

Cuando hay malabsorción intestinal, se administra por vía oral triglicéridos de cadena media.

Si las osteopatías producen dolor intenso, se puede mejorar con perfusión de gluconato cálcico, 15 mg. por kilo de peso en 500 cc. de suero fisiológico al 5 por 100 durante cuatro horas y mantener esta dosis a lo largo de diez días.

La colchicina, por su acción antiinflamatoria actúa sobre la colagenasa.

Es conveniente administrar una vez al mes 400.000 U.I. de vitamina D y 100.000 de vitamina A, por vía parenteral.

Si el tiempo de protombina está descendido, dar vitamina K en inyectable.

El metotrexate puede ser útil porque retarda la evolución, pero hay que esperar para ver los resultados.

La ciclosporina A también se ha ensayado. Se han registrado con el uso, efectos secundarios: insuficiencia renal, hipertensión arterial y osteoporosis.

Actualmente el fármaco más eficaz y mejor tolerado en el tratamiento de la CBP es el ácido ursodexosólico, sobre todo cuando se emplea en los estadios I y II, en dosis de 5-10 mg. por kilo de peso y día, durante un año.

Según Rodés y Leuschner, con su empleo se aprecia una bajada de la fosfatasa alcalina, de las sales biliares, bilirrubina, y de IgG. Mejora el prurito. No modifica las cifras de anticuerpos antimitocondria.

El régimen de vida en estos enfermos será más o menos el normal y la alimentación sin severas restricciones.

Como punto final del tratamiento hay que considerar el trasplante hepático, al que se recurrirá en los casos de mal pronóstico. Está indicado en enfermos con edad menor de 60 años. Cuando el aumento de bilirrubina es superior a 12-15 mg. Si la hipertensión arterial se eleva y en los casos que la insuficiencia renal sea significativa.

En los protocolos nacionales de trasplantes de vísceras, los casos de CBP no se consideran como preferentes, quizás, porque en general la CBP tiene una evolución larga en contrapunto con otras enfermedades hepáticas como los hepatomas, que pueden esperar poco tiempo. Pero en el caso en que se dispusiera de hígados suficientes, sería el trasplante de esta víscera el tratamiento más adecuado, porque resulta muy eficaz cuando está bien hecha la indicación. Esto lo hemos manifestado en la Reunión Nacional de Trasplantes realizada en Madrid en 1993.

Para terminar podemos decir que la CBP, enfermedad singular que hemos estudiado dentro de la hepatología, puede y debe diagnosticarse con certeza, para así mejorar y retardar la evolución, cuando menos, con los tratamientos indicados.

He dicho.

BIBLIOGRAFIA

1. CANTOR, D.: *Hígado y vías biliares*. Tomo II, 993-997, 1982.
2. COHEN, S.: *Hepatopatía crónica*, 10, 1984.
3. DYKES, P.: *Hemorragia digestiva y enfermedad hepática*, 75-75, 1983-84.
4. FERNANDEZ BASAVE, E.: *Lecciones de patología digestiva*. Liade, 107-113. 1982.
5. FLEMING, C. R. y colabs.: *Copper and primary biliary cirrosis*. *Gastroenterology*.
6. LEUSCHNER y colabs.: *Acido ursodesoxicólico en cirrosis biliar primaria*. *Gastroenterology*, 1268-1274, 97/5, 1989.
7. MARTINEZ-FALERO, J.: *Revista Española de Enfermedades del Aparato digestivo*. *Cirrosis biliar primaria*. Tomo LXVIII, 459-464, 1985.
8. NEOBERGERG: *Recurrence of primary biliary cirrosis after liver transplantation*. *N. Eng. J. Med.*, 306, 1982.
9. PARES, A.: *Cirrosis hepáticas*. *Gastrum.*, 89-96, 1979.
10. POPPER, H.: *Progresos en patología hepática*, 383, 1972.
11. POPPER, H., y SCHAFFNER, F.: *El hígado, su estructura y función*, 1972.
12. RODES, J., y colabs.: *Manual de las enfermedades del hígado y vías biliares*, 277-284, 1982.
13. RODES y PARES: *Medicina Clínica*. Barcelona, 285-287, 1986.
14. RODES y colabs.: *V Curso de actualización en gastroenterología y hepatología*, 1993.
15. RODRIGUEZ SAN ROMAN, J. L., y colabs.: *Revista Española de Enfermedades del Aparato digestivo*, 64-5: 395-399, 1983.
16. RUBIN, SCHAFFNER y POPPER: *Primary biliary cirrosis chronice non suppurative, destructive, cholangitis*, *Amer. J. Path.*, 46, 387, 1965.
17. RULL y colabs.: *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo*, 64-5: 445-451, 1983.
18. SCHAFFNER, F.: *El hígado y sus enfermedades*, 269-276, 1978.
19. SOLIS HERRUZO, J. A.: *Cirrosis biliar primaria*. *Medicina interna*. Prof. Schuller, T. II, 442-448, 1979.

CONTESTACION

DEL

Excmo. Sr. Dr. D. José M.^a Barajas y García Ansorena

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. e Ilmos. Sres. Dres. Académicos

Señoras y Señores:

Agradezco muy de veras a esta Real Academia el gran honor que me ha conferido al encargarme la contestación al discurso de ingreso en la misma del nuevo miembro de número el Ilmo. Sr. Dr. D. Jesús Martínez-Falero y Martínez, personalidad médica de gran prestigio reconocido no solamente en nuestra Patria, sino que éste ha traspasado los ámbitos de nuestras fronteras y yo personalmente lo manifiesto debido a conocerle muy bien desde 1941, año aquel, que comenzamos nuestra andadura médica en las aulas de la Facultad de Medicina de San Carlos de la calle de Atocha en Madrid.

No quiero pasar por alto aquellas palabras de este gran compañero de academia que fue maestro de muchos de nosotros y que recientemente acabamos de perder como compañero de esta Real Academia y que tuve el honor de contestarle, a petición suya, al discurso de ingreso en esta corporación, el Dr. D. Juan Rof Carballo. El nos decía, describiendo al hombre como el ser que siente y padece los fenómenos patológicos perfectamente incluidos en

los Tratados de Patología Médica. El hombre y su cerebro con todas las consecuencias fisiopatológicas, y además el hombre y la mente relacionado con las ciencias del espíritu y añadiendo profundos estudios en el área de la Psicósomática normal y patológica. A él quiero dedicarle un recuerdo en este momento muy sentido.

Pues bien, esto que acabo de decir se puede aplicar a nuestro nuevo compañero de Corporación, que ha dado lo mejor de su vida y de su saber en el bien del ser humano a lo largo de su vida profesional, de la cual soy testigo.

Aquí se nos revela el Dr. Martínez-Falero incurso en dos sentencias que escribiera hace unos siglos Duns Escoto y bastante tiempo después Xavier Zubiri. El primero, diciendo *Ad personalitatem requiritur solitudo* y el segundo escribió también diciendo: *En la verdadera soledad están los otros más presentes que nunca.*

Haciendo realidad estos dos pensamientos, nuestro nuevo compañero ha sabido consagrar la activa soledad de su cuarto de trabajo tan necesaria para la lectura, la observación y la meditación, con la compañía afectiva de los demás semejantes que convivieron con él a lo largo de su vida, especialmente aquellos que lo hicieron desde sus primeros años de existencia y que han demostrado su absoluta necesidad de tenerlos. Tanto en el orden psíquico como en el somático, que son los que nos llevan a la plena integridad biológica que es, vamos a llamar *normalidad o salud.*

Algunos de sus datos biográficos:

Nace en Saelices, provincia de Cuenca. Desde su infancia manifiesta sus aptitudes e inclinaciones hacia la profesión médica. Esta quedó plasmada en el año 1948 al obtener en la Facultad de Medicina de San Carlos de Madrid el título de Licenciado en Medicina y Cirugía y en el año 1955 obtuvo el Título que le investía el grado de Doctor, con la calificación de SOBRESALIENTE POR UNANIMIDAD DEL TRIBUNAL, calificación en uso por aquel entonces

equivalente al CUM LAUDE de la época actual, por la Tesis Doctoral presentada y defendida, titulada ESTUDIO CLINICO Y RADIOLOGICO DE LA INSUFICIENCIA DE CARDIAS Y HERNIA DE HIATO ESOFAGICO.

Corrían los años 1945 y siguientes hasta 1948, en los que su formación médica la completa con uno de los más grandes maestros de la enseñanza de la medicina y que yo tuve también la gran suerte de tener. El Dr. D. Fernando Enríquez de Salamanca y Danvila, maestro de muchas generaciones de profesionales médicos con el que nos formamos y aprendimos en aquella nuestra querida Cátedra 6.ª de la Facultad de Medicina de San Carlos de la calle de Atocha.

El Dr. Martínez-Falero sabe, al igual que todos sus amigos y compañeros que en este acto están presentes, que don Fernando, como le llamábamos todos sus discípulos, repito, sabe que si nos enriqueció al transmitirnos su gran saber, no fue menos y de ahí nuestro gran agradecimiento, al enseñarnos lo más importante en todos los órdenes de la vida y especialmente indispensable e insustituible para el que ejerce la profesión de la Medicina: el saber observar y el saber pensar.

Ya lo decía en sus escritos y pensamientos nuestro gran premio Nobel Ramón y Cajal recogidos en sus famosas *Charlas de Café* y otros escritos suyos.

Acabamos de escuchar la magistral conferencia que sobre cirrosis biliar primaria nos acaba de pronunciar el Dr. Martínez-Falero.

Nos dice muy claro que se trata de una hepatopatía con colostasis. Enfermedad no nueva.

En el pasado nos la refieren Addison y Gull en el año 1851, pero fue Hanot el que describe la otra forma cirrótica del hígado diferente a la descrita por Laennec como forma atrófica. Hanot nos

describe la forma hipertrófica que es la que actualmente lleva su nombre.

Su autor la define como un proceso caracterizado por el aumento del colesterol y la aparición de xantomas, de ahí que ello le llevara a denominarla, como ya se acaba de decir, de *cirrosis biliar xantomatosa*. Era la cirrosis biliar primaria que Ahrens crea en 1950 bajo el nombre de *cirrosis biliar primaria*.

Nos consta que posteriormente, Rubin, Popper y Schaffner en 1965 deciden titularla de colangitis crónica destructiva no supurada, hecho que no prevaleció ni pudo desplazar a la forma anteriormente descrita por Ahrens y hoy universalmente aceptada su denominación CBP (cirrosis biliar primaria).

Nos la describe el Dr. Martínez-Falero con gran claridad de exposición diciendo que es un proceso de aparición preferente en la mujer (90 % de los casos) entre los 35 y 70 años, frecuente en el mundo entero.

En lo único que voy a hacer insistencia es en las alteraciones bioquímicas que se producen al estar dificultada la excreción biliar, causante de la aparición en suero de la bilirrubinemia, colesterol, lípidos totales y fosfatasa alcalina, los cuales aparecen aumentados 5-6 veces sobre el valor normal.

En el proteinograma se aprecia un aumento de las gamma-globulinas.

Todo esto como signos más llamativos.

Magnífica ha sido la descripción anatomopatológica del hígado con su dato más llamativo: la hepatomegalia de superficie de color verde.

Repitiendo sus palabras, señala la gran frecuencia de adenopatías en el hilio hepático y vías biliares.

Concluye esta descripción con la evolución de sus cuatro fases, perfectamente expuestas, que no repetiremos.

Magnífica es su exposición referente a la *etiopatogenia* en la que nos resalta los trastornos inmunológicos y los fenómenos de autoinmunidad en los mecanismos de producción de la enfermedad en la que los linfocitos T, junto a los linfocitos B, macrófagos y antígenos tienen una gran importancia.

No hacemos más insistencia en los comentarios por considerar que ya nos lo ha expuesto de forma clara, incluidos los estudios de genética que ha realizado y las conclusiones a las que ha llegado.

Otro tanto podemos decir del diagnóstico y de los diversos síntomas que nos lleva al momento de poderlo establecer, no faltando como complemento el diagnóstico diferencial con otros procesos afines como la hepatitis crónica activa, la sarcoidosis hepática, etc.

Las otras enfermedades como la colangitis esclerosante, el carcinoma de vías biliares intrahepáticas o la causada por drogas no presentan tantas dificultades.

En la sercoidosis hepática es la positividad del test de Kwein el que confirmará la existencia de la CBP.

Merece mencionar el amplio tratamiento que nos ha expuesto.

Todo esto se complementa con la extensa bibliografía que el Dr. Martínez-Falero ha recogido al final de su conferencia tan interesante veamos algunos datos de su trayectoria profesional:

CURRICULUM VITAE

I. Méritos académicos y profesionales.

1.º *Títulos y Diplomas.*

- Título de Doctor en Medicina y Cirugía. 1955.
- Título de Especialista en APARATO DIGESTIVO, concedido por el Ministerio de Educación. Madrid, 1963.
- Título de MEDICO DE EMPRESA por el Instituto de Medicina y Seguridad del Trabajo. Madrid, 1966.
- Diploma de Curso de NUTRICION Y DIETETICA. Facultad de Medicina de Madrid, 1967.
- Diploma Curso de Actualización del Aparato Digestivo. Hospital Provincial de Madrid, 1967.
- Diploma CURSO INTERNACIONAL sobre Reflujo gastroesofágico y Hernia hiatal. Hospital Provincial de Madrid. Abril 1982.
- Diploma CURSO INTERNACIONAL sobre úlcera gastroduodenal. Hospital Provincial de Madrid. Mayo 1982.

2.º *Becas y Premios.*

- Beca por oposición del Tercer Curso de Lucha antipalúdica. Escuela Nacional de Sanidad, 1948.
- Beca «Fundación Marquesa de Pelayo» para realizar un trabajo de Investigación sobre *Prueba de función hepática con el colorante verde indocianina*, 1970 (véase trabajo que se relaciona en el apartado de Trabajos publicados en Revistas).
- Premio «Condesa de Maudes» a su Tesis Doctoral *Estudio clínico y radiológico de la Insuficiencia de cardias y Hernias de Hiato esofágico*, 1965, otorgado por la Real Academia de Medicina.
- Premio «MEDICO DEL AÑO», otorgado por la Revista *Consulta*, 1985.

3.º *Servicio docente.*

- Profesor de Clases Prácticas, Cátedra de Patología General, Facultad de Medicina de Madrid, durante los años 1952 a 1970.

4. *Servicio hospitalario.*

- Alumno Interno del Hospital de San Carlos, Cátedra de Patología General, profesor Bermejillo, Curso 1944-45.
- Alumno Interno del Hospital de San Carlos, Cátedra del Prof. Enríquez de Salamanca, durante los años 1945 a 1946.
- Médico del Hospital Clínico, Ciudad Universitaria, durante cuatro años: 1952 a 1956. Elaboración de Tesis Doctoral.
- Médico del servicio de Radiodiagnóstico de la Cátedra de Patología General, durante cinco años: 1951 a 1956.
- Jefe del Servicio de Aparato Digestivo, Cátedra del Prof. Bermejillo, durante siete años: 1960 a 1966.
- Jefe del Servicio de Aparato Digestivo, Cátedra del Prof. Fernández Cruz, durante cuatro años: 1967 a 1970.
- Director del Curso *Diálogos Clínicos* en el Ambulatorio «Hermanos Miralles», INSALUD, desde 1979 a 1987.
- Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Madrid.

II. **Méritos científicos.**

Asistencia a Congresos y Comunicaciones presentadas

- VII Congreso Nacional de Patología Digestiva. Santiago de Compostela. Comunicación: *Hernia de Hiato esofágico*. 1953.
- VIII Congreso Nacional de Patología Digestiva. Comunicación: *Evolución de la úlcera maligna de estómago*. Granada, 1957.
- Congreso Luso-Español, Progreso de las Ciencias. Comunicación: *Tumores benignos de estómago*. Madrid, 1958.

- X Reunión de Patología Digestiva. Comunicación: *Clínica y tratamiento de los desequilibrios hidrominerales en las enfermedades del Aparato Digestivo*. Madrid, 1960.
- XI Congreso Nacional de Patología Digestiva. Comunicación: *Cáncer primitivo de hígado*. Barcelona, 1968.
- Congreso Nacional de Endocrinología. Comunicación: *Las colecistopatías y su relación con las enfermedades endocrinas*. Zaragoza, 1969.
- Reunión Nacional de Hepatología. Comunicación: *Alteraciones de la bilirrubina y de los enzimas en las hepatitis agudas*. Sevilla, 1971.
- Reunión Nacional de Patología Digestiva. Comunicación: *Úlcera gástrica. Rasgos diferenciales con la úlcera duodenal*. Madrid, 1971.
- XII Reunión Nacional de Patología Digestiva. Logroño, 1974.
- XIII Congreso Nacional de Patología Digestiva. Sevilla, 1976.
- XXIII Reunión Nacional de Patología Digestiva. Tenerife, 1977.
- XXV Reunión Nacional de Patología Digestiva. Las Palmas de Gran Canaria, 1979.
- XIV Congreso Nacional de Patología Digestiva. La Coruña, 1980.
- XV Congreso Nacional de Patología Digestiva. León, 1984.
- XXIX Reunión Nacional de Patología Digestiva. Santander, 1985.
- XXX Reunión Nacional de Patología Digestiva. Granada, 1986.
- Simposium Internacional Motilidad tracto digestivo. Segovia, 1986.
- IV Curso de Endoscopia Digestiva. Hospital del Aire. Madrid, 1987.
- XXXI Reunión Nacional de Patología Digestiva. Valencia, 1987.
- XVI Congreso Nacional de Patología Digestiva. Madrid, 1988.

- XXXII Reunión Nacional de Patología Digestiva. Tenerife, 1989-1990.
- III Curso de Actualización en Gastroenterología y Hepatología. Madrid.

III. Sociedades científicas y académicas.

- Miembro numerario de la Sociedad Española de Patología Digestiva desde el año 1954.
- Académico de la Médico-Quirúrgica Española, desde el año 1957.
- Académico Correspondiente de la Real Academia de Doctores, desde el año 1960.
- Miembro Fundador de la Sociedad Española de Hepatología, año 1969.
- Miembro de la Sociedad Española de Médicos Escritores, 1970. Actualmente Ex Secretario General.
- Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina de Valencia. 1987.
- Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina de Asturias y León. 1989.
- Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina de Murcia. 1990.

IV. Trabajos publicados en Revistas.

1. «Consideraciones sobre unos casos de latirismo». *Medicamenta*, abril 1948. *Excerpta Médica*, 1948. *Amsterdam*.
2. «Tratamiento del reumatismo poliarticular agudo». *Práctica Médica*, julio 1948.
3. «Técnicas fáciles de laboratorio». *Práctica Médica*, septiembre 1948. También se publicó en *Analecta Terapéutica*, núm. 21, 1951.

4. «El manganeso en la etiopatogenia del latirismo». *Medicina y Cirugía de Guerra*, junio 1950.
5. «Hernia de hiato esofágico». Libro de Comunicaciones Congreso de Patología Digestiva, 1954.
6. «Variedades de las hernias de hiato esofágico». *Medicina*, marzo 1956.
7. «Insuficiencia del cardias». *Bol. Gen. Colegios Médicos*, julio 1956.
8. «Epidemia de gripe, año 1957». *Medicina y Cirugía de Guerra*. Enero 1958.
9. «Evolución de la úlcera maligna del estómago». *Rev. Pat. Dig. y Revista Ibyss* 1958.
10. «Tumores benignos del estómago». *Rev. de Pat. Dig.*, diciembre, 1959.
11. «La tuberculosis intestinal. Aspectos radiológicos». Libro Homenaje al Prof. Enríquez de Salamanca. Con. Sup. Inv. Cient. 1960.
12. «Clínica y tratamiento de los desequilibrios hidrominerales en las enfermedades de aparato digestivo». *Rev. de Pat. Dig.*, enero 1961.
13. «Divertículos de la vesícula biliar». *Anales de la Academia Médico-Quirúrgica*, núm. 6, 1963.
14. «Tratamiento de la hernia de hiato esofágico». *Medicina*, junio 1963.
15. «Bases para el tratamiento dietético de la obesidad». Mesa Redonda. *Rev. de Pat. Dig.*, febrero 1966.
16. «Tratamiento medicamentoso del asma bronquial». Mesa Redonda Cátedra de Patología General, 1966.
17. «Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, con clorobenzotiamina». *Medicina*, diciembre 1966.

18. «Estudio de la exploración funcional y morfológica del hígado». Libro Homenaje al Prof. Bermejillo, 1967.
19. «Resultado clínico obtenido en las enteropatías agudas con ampicilina». *Medicina Española*, enero 1968.
20. «Cáncer primitivo de hígado». Publicado en Libro de Comunicaciones del XI Congreso Nacional de Pat. Digest. Barcelona, 1968.
21. «Síndrome hemorrágico agudo». *Archivos de la Facultad de Medicina*, julio 1968.
22. «Bases para la dietoterapia en el acidismo». Monografía *Liade*, 1968.
23. «Semiología del dolor cólico abdominal». *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*, febrero 1969. *Revista Medicina-México* a petición de la dirección, núm. extraordinario en conmemoración del 50 aniversario de su fundación.
24. «Exploración funcional del hígado, con el colorante verde indocianina. Resultados obtenidos». *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*, abril 1970.
25. «Las colecistopatías y su relación con las enfermedades endocrinas». *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*, octubre 1970.
26. «Úlcera gástrica. Rasgos diferenciales con la úlcera duodenal». *Revista de Patología Digestiva*, 15 febrero 1972.
27. «Comportamiento de la bilirrubina y de los enzimas, en la evolución de veinte casos de hepatitis aguda. *Revista de Patología Digestiva*, 15 abril 1972.
28. «Diferencias clínicas y patológicas entre el ulcus gástrico y el duodenal». *Boletín Asociación Especialidades Médicas*, n.º 21, 1973.
29. «Alteración de los electrolitos en las hepatopatías crónicas». *Archivo de la Facultad de Medicina de Madrid*, julio 1974.

30. «Bases morfológicas para la clasificación de las hepatitis crónicas». *Jano*, núm. 137, julio 1974.
31. «Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina». *Profesión Médica*, septiembre 1976.
32. «El síndrome carcinoide». *Revista Jano*, núm. 273, abril 1977.
33. «Cirrosis biliar primaria». *Rev. Pat. Dig.*, noviembre 1985.
34. «Semilogía de las diarreas. Curso III». *Diálogos Clínicos*. Insalud, 1985.
35. «El ayuno y sus consecuencias». *Rev. Consulta*. 1985.
36. «Las costumbres alimenticias». *Rev. Consulta*, febrero 1986.
37. «El ruido en el ambiente». *Rev. El Médico*, febrero 1986.
38. «La evolución alimentaria». *Rev. El Médico*, marzo 1986.
39. «Consecuencias de una precaria y monótona alimentación». 1987. Los médicos y la medicina en la guerra civil española, 1986.
40. «Eutanasia y deontología médica». *Rev. El Médico*, febrero 1987.
41. «Síndrome de intestino irritable». *Rev. Consulta*, abril 1990.
42. «Divertículos en el apéndice vermicular». *Rev. Pat. Dig.*, marzo, 1990.

V. Libros publicados.

- *Insuficiencia del cardias y hernias de hiato esofágico*. Ibys, 1958.
- *Nutrición y alimentación*. Editorial Montecorvo, 1963.
- *Perfil histórico y psicobiológico de dos reinas: Isabel I y María Estuardo*. Roche, 1971.
- *Historia psicoemocional de Lucrecia Borgia*. Menarini, 1979.

- *La ciencia de la Nutrición, Alimentación y Dietética*. Ediciones Roche, 1985.
- *La Medicina en América antes y después del Descubrimiento*. Alter, 1989. Madrid.

La obra del Dr. Martínez-Falero es muy extensa, muy importante y variada.

Este discurso nos revela la calidad científica de su extenso conocimiento en patología digestiva, que unido a su exquisitez de oratoria y pluma, no en vano pertenece a la Asociación de Médicos Escritores, en donde fue Secretario General, demuestran que sabe expresar y decir con claridad pedagógica todo su saber.

Para terminar, tenemos que decir que la Real Academia de Doctores y su Claustro Académico podemos felicitarnos con la integración de este tan eminente científico, que viene a enriquecer con su ciencia a esta Real Corporación.

He dicho.

