



Arthur Guyton (1919-2003): un gigante de la Fisiología

*Arthur Guyton (1919-2003):
a Giant of Physiology*

■ Javier S. Mazana

El año 2003 va a ser recordado en el ámbito de la Biomedicina por la desaparición de algunas figuras de extraordinario relieve, que justifican que les dediquemos algunos párrafos. Hasta la fecha han muerto ya tres de los padres fundadores de la inmunología moderna, todos ellos consagrados al estudio de las inmunodeficiencias. El Dr. Ogden Bruton (1908-2003), coronel del ejército americano, que describió la agammaglobulinemia en 1952, murió el 20 de enero de 2003 a los 94 de edad. Sufría de enfermedad de Alzheimer. También nos dejó el Dr. Charles A. Janeway (1943-2003), pediatra, el 12 de abril de 2003 cuando contaba 60 años. Sus aportaciones a la inmunología moderna han resultado claves. Su libro, que supera las setecientas páginas, *Immunobiology: The immune system in health and disease* (1), es uno de los mejores textos actuales sobre inmunología y lleva el sello inconfundible de su autor. Se le considera el padre de la inmunidad innata y sus principales aportaciones se han centrado en el conocimiento de la biología del linfocito T, clave para montar una respuesta inmunológica.

A los 81 años, la noche del pasado viernes 13 de junio de 2003, ha fallecido en St. Petersburg (Florida, EE.UU.) otro de los *gigantes* de la inmunología básica y clínica, el Dr. Robert Alan Good. Nacido en 1922 en Crosby (Minnesota, EE.UU.), fue el primero en llevar a cabo, en 1968, en la Universidad de Minnesota el primer trasplante de médula ósea, en un niño de cuatro años, David Camp de Meriden (Connecticut, EE.UU.) que padecía una enfermedad genética del sistema inmunológico de curso fatal. Fue un éxito pues sobrevivió gracias a la médula de su hermana. El Dr. Good descubrió los linfocitos T y B, investigó el papel del timo en la inmunidad, definió la función de las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (anticuerpos), estudió la reacción de Shwartzman generalizada y la agammaglobulinemia descrita por Bruton, y otras enfermedades como la inmunodeficiencia combinada grave, la anemia aplásica y la enfermedad granulomatosa crónica letal infantil. En 1985 se incorporó al *All Children's*

El autor es Doctor en Medicina y trabaja en la Unidad de Historia de la Medicina de la Universidad de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife, España).

Hospital donde comenzó a investigar en el trasplante de piel. Dos años después contribuyó a la creación del *National Bone Marrow Registry* del que fue uno de sus primeros directores, así como pionero en lograr la curación de un déficit enzimático, el de la adenosín deaminasa (ADA). El Dr. Good representa la simbiosis perfecta entre el clínico y el investigador básico. Sus datos experimentales de laboratorio los aplicaba al enfermo. Es famosa la expresión que empleaba para referirse a la enfermedad humana como "*un experimento de la naturaleza*". Su laboratorio en Minnesota fue la meca a la que peregrinaron multitud de investigadores que con el tiempo se granjearían un reconocimiento y proyección internacionales. En todos ellos la personalidad del Dr. Good dejó una huella indeleble. Su talento innato, su enorme curiosidad intelectual, su amabilidad, su persuasión, su sonrisa contagiosa, su discurso lógico, su pasión por el debate científico, nos hablan de un espíritu joven y muy vital, siempre en positivo. Sin embargo, un aspecto desagradable de la carrera del Dr. Good acaeció durante su presidencia del *Sloan-Kettering Institute for Cancer Research*, cuando se descubrió *in fraganti* a uno de sus estudiantes falsificando datos experimentales de las investigaciones con injertos de piel. Aunque el Dr. Good no fue responsable, la prensa se cebó con él y perdió su puesto de trabajo. Su obra investigadora ha sido monumental y muchos enfermos, en su mayoría niños, viven gracias a su incansable labor como médico y como persona de bien. Mi condición de especialista en inmunología me obliga a este sencillo homenaje póstumo de reconocimiento y admiración.

Otros personajes relevantes para la Ciencia nos han dejado en este 2003. El 23 de abril falleció Sir Bernard Katz, Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1970 por sus investigaciones sobre la transmisión del impulso nervioso. El cuatro de agosto de 2003 murió Frederick Chapman Robbins, pediatra y virólogo americano que en 1954 recibiría el Premio Nobel de Medicina y Fisiología junto a John Enders y Thomas Weller por su puesta a punto de las técnicas para el cultivo de virus. Y el pasado seis de agosto, a los 80 años de edad, nos dejaba también el Dr. Louis Lasagna, farmacólogo de proyección internacional que impulsó el desarrollo de los ensayos clínicos y la introducción del placebo como control.

Pero de mi época de estudiante pregraduado, hace ahora más de 20 años, queda la huella imborrable de un libro de texto sin parangón, al que coloquialmente apodábamos "el Guyton". El tres de abril, un accidente de tráfico segó la vida del autor de esta colosal obra, el Dr. Arthur Guyton, una de las mentes más lúcidas y preclaras de toda la fisiología del siglo xx. Junto a él, muchos jóvenes que queríamos ser médicos, comenzamos a descubrir las maravillas del cuerpo humano y a "cincelar en nuestro cerebro" una mentalidad fisiopatológica y nosológica. A los galenos de mi generación que estamos en la juvenil década de los 40, el nombre de Guyton no nos trae a colación simplemente el de un tratado de fisiología médica, sino mucho más: la evocación nostálgica de una época en la que compartimos experiencias edificantes junto a amigos, compañeros y futuros colegas. Y fue precisamente en esos momentos llenos de placer intelectual cuando aprendimos a reconocer el valor de la pedagogía de un libro, que no sólo era un buen texto de fisiología sino además un magnífico manual de estilo. "El Guyton"

transpiraba ciencia por la portada, la contraportada y el lomo. Las imágenes se suceden ahora en la mente a medida que escribo sobre la marcha estas reminiscencias. Pero por encima de todas ellas el nombre de Guyton prevalece como referencia inexcusable de rigor y método científicos, y de pasión por la biomedicina y la Ciencia. Su impronta ha sido indeleble forjando mentes para la investigación y la docencia universitaria, y preparando a futuros buenos clínicos. Su muerte a los 83 años de edad, nos ha entristecido a todos. Profesor

Emérito de Fisiología y Biofísica de la Universidad de Mississippi (Jackson, EE.UU.), en 1955 fue nombrado director del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina adscrito a dicha universidad, puesto que ocuparía hasta septiembre de 1989, fecha de su jubilación. Su *Tratado de Fisiología Médica*, "el Guyton", ha supuesto un jalón en la bibliografía médica y en la formación médica continuada durante los últimos 50 años. La primera edición en español es de 1963 y corresponde a la traducción de la segunda edición en inglés de 1961. La traducción al español de la quinta edición inglesa publicada en 1976 por la W. B. Saunders Company (cuarta edición en español) corrió a cargo del Dr. Alberto Folch i Pi y del Dr. Roberto Espinosa Zarza para la editorial Interamericana. El primero de ellos goza de merecido prestigio entre los profesionales de la traducción biomédica especializada debido a la ingente obra traducida. Este español fue un hombre de ciencia que en la década de los cuarenta sufrió exilio forzoso y al que se debe, asimismo, la traducción del *Tratado de Histología* del Dr. Arthur W. Ham (popularmente "el Ham") cuyas páginas muchos médicos evocarán con cierta nostalgia de juventud.

El Dr. John E. Hall, sucesor de Guyton en la dirección del citado departamento, estima que cada año se venden entre 140.000 y 150.000 copias de la última edición de este tratado (2), algo que le permitió sacar adelante sin excesivos problemas a sus 10 hijos, todos médicos.



Foto reciente del Prof. Arthur C. Guyton (cortesía de su nuera, Susan Guyton).

Publicada por vez primera en 1956, ha sido traducida a 15 idiomas. En su *curriculum vitae* hay más de 600 publicaciones en revistas del máximo prestigio (*Am J Physiol*, *Physiol Rev*, *Circ Res*, *Annu Rev Physiol* y *Physiologist*). Su primer artículo, que apareció en 1946, describe un método electrónico para cuantificar el tamaño de las partículas en un aerosol.

Guyton se licenció en su universidad natal en 1939, trasladándose a Harvard en 1943 donde pronto empezó a destacar. En octubre de 1946, durante su periodo de residente en cirugía en el Massachussets General Hospital, contrajo la polio, quedándole como secuela una parálisis residual que le obligó a abandonar la cirugía cardiovascular y a dirigir su futuro hacia la docencia y la investigación. Durante la Primera Guerra Mundial sirvió primero durante cuatro meses en la Armada en el National Naval Medical Center de Bethesda (Maryland, EE.UU.) donde se enroló el primero de enero de 1944, y más tarde en Camp Detrick (hoy Fort Detrick) en Frederick (Maryland), investigando en la guerra bacteriológica durante 22 meses (en un programa que había sido puesto en marcha por el gobierno de EE.UU. en 1943). El libro del profesor Guyton hizo posible que muchos estudiantes de Medicina accediéramos a comprender las intimidades de la fisiología a nivel celular y subcelular como, por ejemplo, el AMP cíclico de Earl Sutherland que se comportaba como el segundo mensajero hormonal, los sutiles equilibrios descritos por Henry Starling a nivel capilar (y su famosa ley cardíaca), o la bomba ATPasa Na^+K^+ , descubierta por Ian Glynn, que opera contragradiante electroquímico en la membrana celular eucariota trilaminar (en bicapa lipídica o *robertsoniana*) descrita en 1935 por James Frederic Danielli y Hugh Davson.

Guyton fue un innovador en el desarrollo del campo de la ingeniería biomédica, que explicó la regulación del sistema cardiocirculatorio, a partir de sencillos desarrollos matemáticos y principios físicos. Su condición de eminente biofísico queda patente en su tratado, donde reiteradamente aparecen esquemas cibernéticos basados en el control por retroalimentación (*feedback*) que remedaban mucho a los que se emplean en los circuitos integrados. El Dr. Guyton es considerado como una autoridad internacional en fisiología de la tensión arterial. Durante la década de 1950 estimó el gasto cardíaco y halló que la presión en el espacio intersticial es negativa. Puso a punto nuevas técnicas de perfusión de órganos y estableció modelos matemáticos computacionales que parten de los análisis matemáticos de circuitos electrónicos que emprendiera durante sus estudios cuando estudiaba la carrera. Toda la fisiología *guytoniana* expresa la necesidad del control homeostático de estos sistemas de autorregulación fisiológica.

En la década de 1950 surgieron algunos médicos interesados en la fisiología renal. Destacaron las contribuciones de Homer Smith en Nueva York. Franz Volhard y Theodor Fahr, en Alemania antes de la Primera Guerra Mundial, tomando como punto de partida las descripciones de Bright y Rayer, compendiaron magistralmente la patología y la clínica de las enfermedades del parénquima renal. En EE.UU. las aportaciones más importantes en este campo procedieron de Arthur Fishberg, Henry Christian y Thomas Addis. En el Reino Unido, Robert Platt y Arthur Ellis investigaron en la nefritis y la insuficiencia renal crónica, y Clifford

Wilson, un discípulo aventajado de Ellis, investigó en hipertensión, diabetes y nefritis. El estudio del control del metabolismo hidrosalino (electrolitos) por los riñones se debió a Robert McCance, Douglas Black y Malcolm Milne. Una de las figuras de prestigio mundial en el campo de la fisiología cardiovascular fue Irvine H. Page. En la segunda edición (1956) de su delicioso opúsculo *Hypertension. A manual for patients with high blood pressure* (3), cita a otros pioneros de esta apasionante historia: G. H. A. Clowes, Donald D. Van Slyke, Herbert Baker, Murray Steele, Lee Farr, Norman Freeman y E. V. Allen. El terreno estaba pues abonado a los trascendentes hallazgos que Guyton iba a protagonizar en las siguientes décadas. Una de las grandes contribuciones de Guyton a la fisiología fue la del control de la tensión arterial por el riñón. Tras las aportaciones iniciales de Carl F. Ludwig (ultrafiltración), Norbert Goormaghtigh (células granuladas "epitelioides" y células *Iacis*), y Robert Tigerstedt (renina), Guyton llevó a cabo un análisis teórico mediante ordenador, proponiendo en 1964 un nuevo mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo en el glomérulo renal que opera por retroalimentación (*feedback*) a nivel del aparato yuxtaglomerular. Klaus Thurau en el laboratorio de Carl Gottschalk en Chapel Hill, el 28 de febrero de ese mismo año, consiguió reducir el diámetro tubular proximal con la inyección retrógrada de una solución 150 mM de NaCl demostrando así que la disminución de la osmolaridad del fluido tubular era la señal autorreguladora.

Guyton fue un auténtico *gigante* de la Fisiología cardiovascular, que enseñó a multitud de universitarios durante cerca de medio siglo. Guyton ha creado escuela. Su excelencia como profesor lo corroboran los innumerables testimonios de muchos de sus colegas y discípulos, catedráticos o directores de departamentos de fisiología en universidades americanas (Aubrey Taylor, Allen Cowley, Gabby Navar, Joey Granger, Harris Granger, Jay Thomas, John Hall). Su recuerdo permanecerá vivo en el tiempo a través de sus hijos y las generaciones sucesivas que atesoran lo más noble de su herencia intelectual y humana. Prueba de ello es una fotografía del profesor Arthur Guyton de la colección personal de uno de ellos, el Dr. John R. Guyton, que ha cedido para este artículo-homenaje póstumo a su padre y que hizo su mujer Susan Guyton. A pesar de nuestro denodado esfuerzo por conocer más datos sobre su vida y su obra, hemos encontrado serias dificultades a la hora de recabar la ayuda de sus familiares y discípulos. En cualquier caso, este esfuerzo modesto, creemos que ha valido la pena.

Bibliografía

1. Janeway C.A., Travers P., Walport M. y Shlomchik M. Immunobiology: The immune system in health and disease. 5ª ed., Garland Science Publishing, 2001.
2. Guyton A.C. y Hall J.E. Textbook of Medical Physiology, 10ª ed., W.B. Saunders, 2000.
3. Page IH. Hypertension. A manual for patients with high blood pressure. 2ª ed., Springfield (Illinois): Charles Thomas Publisher, 1956.