

El primer ictus de Louis Pasteur: un síndrome capsular de alarma —*capsular warning syndrome*— antes de su primera descripción —*o avant la lettre*—

J. J. Zarranz Imirizaldu

Catedrático Emérito. Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco, España.

RESUMEN

Introducción. Louis Pasteur figura, por derecho propio, entre los más grandes benefactores de la humanidad, gracias a sus aportaciones a la química y, sobre todo, por sus investigaciones sobre la naturaleza y prevención de las enfermedades infecciosas. Es admirable que una gran parte de sus trabajos los llevara a cabo superando las graves secuelas de un ictus cerebral sufrido a la temprana edad de 46 años.

Material y métodos. La vida y obra de Pasteur se han desarrollado en varias biografías de las que se ofrece un resumen. Los detalles para intentar reconstruir la naturaleza del ictus que sufrió se encuentran básicamente en los testimonios de su yerno y su nieto.

Resultados. Pasteur presentó una hemiplejía izquierda completa sin ningún síntoma ni signo añadido de lesión cortical o de tronco, lo que sugiere que fuera una lesión capsular.

Discusión. Lo más específico del cuadro clínico es que la hemiplejía se estableció después de entre 20 o 30 ictus transitorios en menos de 24 horas, lo que desconcertó a los médicos que le trataron y ahora se conoce como síndrome capsular de alarma o *capsular warning syndrome*. Se discuten las bases patológicas de este síndrome y sus posibilidades terapéuticas.

PALABRAS CLAVE

Ictus, Pasteur, stroke warning syndrome, capsular warning syndrome, estado lagunar, small vessel disease, lacune

Louis Pasteur n'a été ni médecin ni chirurgien, mais nul n'a fait pour la médecine et la chirurgie autant que lui.

Parmi les hommes à qui la Science et l'Humanité doit beaucoup, Pasteur est resté souverain. (Henri Mondor¹)

No one man has it ever been given to accomplish work of such great importance for the well-being of humanity. (Sir William Osler²)

Introducción

Como bien señalaron en las dos citas precedentes tanto el Dr. Osler —uno de los más grandes clínicos y pensadores de la historia de la medicina— como el ilustre Dr. Mondor —cirujano, político y miembro de

varias academias— Louis Pasteur (figura 1) se sitúa entre los grandes benefactores de la humanidad, por el ingente número de problemas y sufrimientos que ayudó a resolver con sus infatigables investigaciones¹⁻⁷. La admiración por su obra sube muchos puntos cuando se considera que tuvo el coraje de llevar a cabo una buena parte de ella después de que un ictus cerebral le produjera una hemiplejía izquierda a la temprana edad de 46 años. Las secuelas motoras fueron importantes, pero conservó sus facultades mentales y su indomable voluntad, lo que le permitió continuar con sus extraordinarios trabajos.

Se han publicado escasos artículos analizando la naturaleza de la enfermedad vascular cerebral de

Pasteur. El Dr. Norris⁸ dio por bueno el testimonio de Vallery-Radot⁹ —que no era médico— de que fue una hemorragia y la atribuyó a una malformación arteriovenosa o venosa. Por su parte, el Dr. Rumbach¹⁰ concluyó que el diagnóstico más probable era el de un cavernoma.

El objetivo principal de este trabajo es el de analizar los detalles de la clínica del primer ictus de Pasteur, en particular su peculiar modo de instauración, con muchas fluctuaciones de la sintomatología durante varias horas, que permiten sospechar que fuera un infarto subcortical precedido de un *capsular* (o *stroke warning syndrome*)¹¹⁻²⁴. Sería, por tanto, una descripción de este síndrome mucho antes, o *avant la lettre*, de que fuera reconocido en la literatura neurológica con ese nombre¹¹. Las recaídas ulteriores que sufrió Pasteur son también sugestivas y compatibles con infartos de pequeños vasos, que lo deterioraron hasta alcanzar un estado final de casi mutismo e incapacidad motora.

Material y método

El resumen de la vida y obra de Pasteur se ha redactado a partir de algunos textos biográficos y otras fuentes que se citan en la bibliografía¹⁻⁷. La información sobre su enfermedad es muy escasa en esas y otras obras no citadas. Prácticamente el único autor que proporciona detalles suficientes para rehacer la historia clínica de la patología vascular cerebral de Pasteur, especialmente del primer ictus, es su yerno^{2,3}. La aportación de su nieto⁴ es menor, salvo en lo referente a las secuelas del primer ictus y su evolución. Otros datos de interés humano y sobre la patología de Pasteur se encuentran en su *Correspondencia*, recopilada y anotada por Pasteur Vallery-Radot⁹.

Resultados

Resumen biográfico de L. Pasteur

En la tabla 1 se expone un resumen cronológico de su biografía. Nació en Dole en 1822; de origen familiar modesto, su padre era curtidor y de él heredó el fervor hacia Napoleón I, en cuyas filas había combatido. En 1827 la familia se trasladó a Arbois. Tras los estudios primarios pasó el bachiller de letras en 1840 y el de matemáticas en 1842. Fue admitido en el colegio San Louis de París y descubrió su pasión por la química en las clases de Jean-Baptiste Dumas, que fue su principal tutor a lo largo de su vida, y a quien trató siempre como



Figura 1. Fotografía de Louis Pasteur por Eugène Pirou publicada en la *Galerie Contemporaine*. Aunque fechada oficialmente hacia 1880, la expresión facial es la de una persona aún joven. En 1880 el aspecto de Pasteur sería próximo al del retrato de la figura 4 de 1885. La postura normal de su mano izquierda sugiere que fuera tomada antes del ictus o que la pose fue muy afortunada para disimular sus secuelas.

“*mon cher maître*”, con una devoción reverencial. Entró en la *École Normale Supérieure* en 1843, se licenció en ciencias en 1845, agregado en 1846, y en 1847 obtuvo el doctorado con dos tesis, una de química y otra de física.

En 1848 hizo su primera comunicación a la Academia de Ciencias y en total, hasta 1886, se han documentado 213 contribuciones de todo tipo (accesibles en: https://www.academie-sciences.fr/archivage_site/activite/archive/dossiers/fonds_pdf/Fond_Pasteur.pdf)

En 1848 murió la madre de Pasteur en pocas horas de un ictus cerebral. En 1849 fue nombrado profesor de química en la Universidad de Estrasburgo. Durante varios años trabajó en cristalografía y disimetría molecular. En 1853 fue elegido *Chevalier de la Légion*

Tabla 1. Resumen cronológico de la biografía de Louis Pasteur.

1822. Nacimiento en Dole	1865. Mueren su padre y su hija Camille
1827. Traslado familiar a Arbois (taller de curtidor)	1866. Comienzo de los estudios sobre las enfermedades de los gusanos de seda. Muere su hija Cécile.
1840. Bachiller de letras	1868. Un ictus le produce una hemiplejía izquierda.
1842. Bachiller matemáticas	<i>Commandeur de la Légion d'Honneur</i>
1843. École Normale Supérieure	1869. En febrero reanuda su vida de trabajo.
1845. Licenciado	1870. Guerra Franco-Prusiana. Su hijo es herido. Bombardeo de París
1846. Agregado	1873. Miembro de la Academia de Medicina. Orden de la Rosa del Emperador de Brasil
1847. Doctorado	1877. Estudios enfermedades infecciosas animales y primeras vacunas
1848. Primera Comunicación a la Academia de Ciencias. Muere su madre.	1881. Vacuna contra el carbunco
1849. Profesor de Química en Estrasburgo. Matrimonio con Marie Laurent	1882. Academia Francesa
1853. <i>Chevalier de la Légion d'Honneur</i>	1885. Aplica por primera vez la vacuna contra la rabia en humanos.
1854. Profesor y decano de la Facultad de Ciencias de Lille	1887. Dos pequeños ictus, habla muy dificultosa
1855. Comenzó los estudios sobre la fermentación y la vida anaerobia.	1888. Inauguración Instituto Pasteur
1857. Administrador y director de estudios de la École Normale Supérieure en París	1889. Dedicatoria en la inauguración del monumento a Dumas
1860. Presencia de gérmenes en el aire. Refuta la "generación espontánea"	1892. Jubilación en la Sorbonne
1862. Procedimiento para la producción industrial de vinagre. Miembro de la Academia de Ciencias	1894. Crisis de inconsciencia ("ataque de uremia")
1863. Comienzo de los estudios sobre la conservación del vino. <i>Officier de la Légion d'Honneur</i>	1895. Fallece en Villeneuve-L'Étang. Funeral de Estado en Notre Dame

d'Honneur. En 1854 fue nombrado profesor y decano de la Facultad de Ciencias de Lille. En 1855 comenzó los estudios sobre la fermentación y la vida anaerobia. En 1857 volvió a París y fue nombrado administrador y director de estudios de la École Normale Supérieure. A partir de 1860 descubrió, gracias al microscopio, la presencia de gérmenes en el aire y comenzó a refutar la vieja teoría de la "generación espontánea". En 1862 puso a punto un procedimiento para la producción industrial de vinagre y fue elegido miembro de la Academia de Ciencias. En 1863 empezó los estudios sobre el vino. Los productores de vino franceses, a quienes se les había abierto el mercado británico, tenían un grave problema porque demasiado a menudo el vino se "avinagraba". Fue el propio Napoleón III quien, al parecer acuciado porque se enfrentaba, además, a los motines de los marineros por el mismo motivo, encargó a Pasteur el intentar encontrar una solución. Acondicionó la vieja casa familiar en Arbois e instaló allí un laboratorio (que se conserva intacto) para sus estudios sobre el vino.

Demostró que el calentamiento del vino eliminaba el problema de la fermentación indeseada, como con otros productos (cerveza, leche) y dio lugar al método de la "pasteurización" para conservarlos.

En 1865 murieron su padre y su hija Camille, y en 1866 su hija Cécile. A partir de 1866 se consagró al estudio de las enfermedades de los gusanos de seda (conocidas como *pébrine* y *flacherie*) y demostró su naturaleza infecciosa, pero que sólo atacaba a especies susceptibles. Seleccionando los especímenes resistentes solucionó el problema y fue la primera demostración de la predisposición genética a una enfermedad infecciosa. En 1863 fue elegido *Officier* y en 1868 *Commandeur de la Légion d'Honneur*. En 1873 entró en la Academia de Medicina y recibió la Orden de la Rosa del Emperador de Brasil. En 1882 ingresó en la Academia Francesa. En 1874 recibió una carta de Lister agradeciéndole sus investigaciones sobre los gérmenes de la putrefacción y con ello el principio para sus propias medidas antisépticas que revolucionaron la cirugía.



Figura 2. Retrato alegórico del solemne homenaje dedicado a Pasteur en el Gran Anfiteatro de la Sorbona en su 70º aniversario, con asistencia de miembros de todas las academias, ministros, cuerpo diplomático, etc. Pasteur se apoya en M. Carnot, el Presidente de la República, y se adivina que lleva retrasada y arrastrando su pierna izquierda espástica. Charcot es el cuarto de los académicos con toga roja situados a la izquierda del cuadro.

A partir de 1877 comenzó a estudiar las enfermedades infecciosas. En 1878, después de observar la terrible mortandad por infecciones entre los operados y entre las parturientas por fiebre puerperal, en la que identificó al estreptococo como agente causal, envió un memorándum dirigido a los cirujanos donde explicaba humildemente “lo que él haría si tuviera tan alta profesión”: utilizar material esterilizado por el calor, lo mismo que el agua para lavarse las manos y flambear los instrumentos, es decir, las bases de la asepsia.

Desarrolló el principio de la vacunación por gérmenes atenuados, primero contra el cólera de las gallinas, luego frente al carbunco y a la erisipela porcina. En 1885 había avanzado mucho en la vacuna de la rabia en los animales, pero no había llevado a cabo ninguna prueba humana. Entonces le trajeron al niño alsaciano Joseph Meister, que había sido mordido por un perro rabioso. La vacuna fue eficaz y tras él se aplicó con éxito en otras personas. En enero de 1886, en carta a su nieta Camille⁹, Pasteur comunica que ya había inoculado a

108 personas, y en mayo, en carta a Horsley²³, da la cifra de 1124. Estas primeras aplicaciones humanas de una vacunación antirrábica fueron el gran impulso que dio origen al Instituto Pasteur, que se inauguró en 1888, con una orientación clinicoterapéutica, al disponer no sólo de una sala para tratar posibles infectados de rabia, sino además de la producción de sueros y vacunas para todo el mundo. En 1892 se celebró la solemne sesión de la jubilación de Pasteur en la Sorbona, inmortalizada en un cuadro famoso (figura 2). El 28 de septiembre de 1895 falleció en Villeneuve-L'Étang y recibió un funeral con rango de estado en la catedral de Notre Dame.

En 1849 se casó con Marie Laurent, hija del rector de la Universidad de Estrasburgo, que fue una esposa enteramente dedicada a facilitarle su trabajo y a crear la atmósfera familiar más entrañable (figura 3). Sin embargo, ya se ha indicado que tuvieron la desgracia de perder a tres niñas de sus cinco hijos. Su esposa Marie fue la que redactó la mayoría de los trabajos de Pasteur después del ictus, aunque éste conservaba la



Figura 3. Pasteur a edad avanzada rodeado de su esposa, hijos y nietos. Se aprecia la contractura de la mano izquierda parética. Detrás de él, su hija Marie-Louise y su yerno René Vallery-Radot, que escribió su biografía, y a su lado, el nieto Louis-Pasteur Valley-Radot, que recopiló toda su obra.

movilidad de la mano derecha. También su yerno René Vallery-Radot fue un gran colaborador en la redacción de artículos y correspondencia y, más tarde, autor de dos biografías de L. Pasteur³, así como de la publicación de una selección de sus dibujos y pinturas al pastel. Su nieto Louis Pasteur Vallery-Radot (redujo su nombre a Pasteur Vallery-Radot) fue un médico de gran prestigio, profesor en la facultad de medicina, académico y político. Recopiló toda la obra de Pasteur en siete tomos y, en otros volúmenes adicionales, aportó su correspondencia en cuatro volúmenes⁹, una selección de sus mejores páginas, de sus imágenes y una biografía abreviada⁴.

El primer ictus de L. Pasteur y sus secuelas

Los primeros meses de 1868 fueron frenéticos para Pasteur, enfrascado en los experimentos que darían lugar a la “pasteurización” del vino, con muchos viajes a diversos sitios. En septiembre escribió a su amigo y confidente Chappuis³ que estaba muy satisfecho con los resultados. En octubre, ya en París, la actividad era agobiante: clases

en la Sorbona, organización del laboratorio, polémicas y experimentos con la enfermedad de los gusanos de seda, etc. “Esta acumulación de trabajo mental le lleva a un estado de tensión cerebral extrema”¹.

Según Vallery-Radot³, el 19 de octubre por la mañana notó una extraña sensación de hormigueo en el lado izquierdo. Después tuvo una alarmante crisis como de escalofrío o temblor que le obligó a acostarse después de comer. A pesar de eso insistió en ir a la Academia a las 2:30 horas porque tenía mucho interés en la sesión. Su esposa pretextó tener que hacer unas compras para acompañarle hasta el vestíbulo de la Academia. Allí encontró a Balard y le encomendó que no dejara sólo a Pasteur y que lo acompañara de vuelta a casa. Pasteur leyó el artículo que le había enviado Salimbeni avalando sus resultados en la causa de la enfermedad de los gusanos de seda. Asistió a toda la sesión y volvió a casa con Balard. Tras una cena ligera se acostó a las 9 horas. En seguida notó la misma sensación parestésica extraña del mediodía. No pudo hablar por unos momentos pero fue capaz de pedir ayuda.

Su esposa contactó con el Dr. Godélier, amigo íntimo, cirujano del ejército y profesor en la escuela de Val-de-Grâce. El propio Pasteur, “tan pronto paralizado como recuperado” —“*tour à tour paralysé et deparalysé*”³—, explicó sus propios síntomas durante los intervalos de la “obscura batalla que amenazaba su vida”. Es posible que tuviera 20 o 30 crisis transitorias en las siguientes horas antes de quedar hemipléjico definitivamente³.

René Vallery-Radot asumió que era una hemorragia la que dejó a Pasteur paralizado de todo el hemicuerpo izquierdo, como había diagnosticado el Dr. Godélier⁹. A la mañana del día siguiente le visitó el Dr. Noël Guéneau de Mussy²⁵, quien le intentó animar con un “me han dicho que no estás bien y he pensado que debía venir a verte”, a lo que Pasteur respondió con la sonrisa de quien no se hace muchas ilusiones. Godélier y Guéneau decidieron llamar a consulta al Dr. Gabriel Andral²⁶, un reputado clínico y profesor, considerado el padre de la hematología, quien vino por la tarde y prescribió aplicar 16 sanguijuelas detrás de las orejas, las cuales aspiraron abundante sangre. A los neurólogos actuales puede sorprenderles que no fueran llamadas a consulta alguna de las célebres figuras cumbre de las enfermedades neurológicas en París, como Charcot o Vulpian. Pero en 1868 ambos estaban aún en la cuarentena y todavía lejos de su máximo prestigio, que alcanzarían años después, tras sentar las bases de lo que ahora conocemos como neurología y que entonces estaba por nacer.

El Dr. Godélier anotó aquella tarde: “el habla es más clara, algunos movimientos en los miembros paralizados, inteligencia perfecta”. Hacia las 10 de la noche Pasteur se quejaba de su brazo paralizado, “parece de plomo”, “me lo cortaría”. Alrededor de las 2 de la mañana Mme. Pasteur estaba desesperada. El paciente entró en un estado de “intenso frío, agitación ansiosa, cara demacrada, ojos lánguidos”, seguido de un sueño que parecía anunciar la muerte. Pero al alba se despertó con sus “facultades mentales totalmente intactas”.

El miércoles 21 de octubre a las 12:30 escribió Godélier que “sea cual fuere la lesión cerebral, no está peor, hay una pausa evidente”. Dos horas más tarde anotó “mente activa” y la sorprendente afirmación “estaría en condiciones de hablar de ciencia”.

Muchos colaboradores y amigos se turnaron en los siguientes días para ayudar a Mme. Pasteur a darle de comer, cuidarlo y darle ánimos para el futuro. Con la idea de mantenerlo tranquilo decretaron el silencio a su

alrededor y todos los visitantes, que eran muy numerosos, de todas las ramas de las ciencias, se agolpaban en el gabinete de estudio, que era una habitación con puertas acolchadas, situada al otro extremo del pasillo en la misma planta de la casa.

En una carta privada de su prima Mme Cribier³ se dan detalles esenciales de cómo transcurrieron los días siguientes. El Emperador y su esposa enviaban un lacayo cada mañana para recabar noticias, que el Dr. Godélier les enviaba en un sobre lacrado. Todos tenían la esperanza de que siendo tan joven y estando “su mente absolutamente preservada” pudiera recuperarse. Pero la evolución de la enfermedad tenía desconcertada a toda la Facultad.

Su ictus se acompaña de síntomas que ocupan ahora la atención de toda la Academia de Medicina. La parálisis siempre ocurre bruscamente, mientras que a M. Pasteur le vino en pequeñas crisis sucesivas, quizás 20 o 30, y fue sólo completa al cabo de 24 horas, lo que desconcertó completamente a los doctores que lo observaban y retrasó que hicieran recurso a un tratamiento activo. Parece que este hecho ha sido observado por primera vez y tiene confundida a toda la Facultad.

Repetidamente se insistió en que su mente permanecía clara, aunque obviamente asustado de poder morir. El testimonio más directo y evidente vino de uno de sus más próximos, M. Gernez³, que prácticamente no se separó de su cama en aquella terrible semana. Dejó escrito que intentaba distraerlo de sus pensamientos, pero que al final cedió y le dejó que le dictara las ideas que tenía en su mente.

Para mi sorpresa, conservaba su claridad y concisión acostumbradas. Escribí lo que me dictaba sin alterar una palabra y al día siguiente se lo llevé a su ilustre colega Dumas, que no daba crédito a lo que veía. Ese texto apareció como una *memoire* o artículo en las actas de la Academia el 26 de octubre, una semana después del ictus ¡que casi lo mata!

Versaba sobre un procedimiento muy ingenioso para descubrir en los test precoces los huevos del gusano de seda predispuestos a estropearse por su enfermedad. Los miembros de la Academia recibieron esa nota con gran alegría, celebrando que Pasteur estuviera en camino de recuperarse.

Pero el ambiente alrededor de Pasteur era mucho más pesimista, lo daban por acabado, y los trabajos para



Figura 4. Este retrato famoso, que pintó Albert Edelfelt en 1885, presidió el comedor principal de la casa de Pasteur. Fue pintado cuando ya había sufrido el ictus muchos años antes y tenía su mano izquierda paralizada. El pintor colocó hábilmente la mano izquierda en una postura que le permitía a Pasteur sostener un papel en la pinza espástica entre el pulgar y los otros dedos y disimular su inutilidad.

construir el nuevo laboratorio se interrumpieron, lo que Pasteur observaba desconsolado desde su ventana. Tuvo que ser el propio Emperador quien ordenara su reanudación para contribuir a elevar el ánimo del paciente y la confianza en su recuperación.

El 27 de noviembre, Mme. Pasteur envió una carta a la emperatriz dándole cuenta de que su marido le había dejado encargado, cuando se sintió amenazado de muerte, que hiciera saber al Emperador, a través de M. Dumas, que moría “con la pena de no haber hecho bastante para honrar su reinado”. Pasteur no abandonó la cama hasta el 30 de noviembre y pasó a un sillón. Era consciente de su lamentable situación con sólo 46 años. Pero sabiendo que sus quejas entristecían a su esposa y

demás familia, nunca se lamentó de su enfermedad, sólo le preocupaba ser una carga para ellos y para los devotos amigos que lo cuidaban. El General Favé³ le leía un libro titulado *Autoayuda* que contenía biografías e historias que ilustraban el poder del coraje y la inteligencia para superar las dificultades. Pasteur creía en el progreso material y moral. Apreciaba mucho las frases de Pascal cuando afirmaba que “el hombre se ha creado para el infinito” o que “el hombre se instruye sin cesar en su progreso”. O las de Bossuet sobre la naturaleza humana que tiene “la idea de una sabiduría infinita, de un poder absoluto, de una rectitud infalible, la perfección en una palabra”.

En diciembre las notas de Godélier³ indicaban una notable mejoría, con buen estado general, excelente moral, recuperación de alguna actividad motora de las extremidades izquierdas, planes de futuro, muchas visitas, dictado de cartas (la primera, el 9 de diciembre, dando extensas instrucciones científicas), etc. Para finales de diciembre daba unos pasos sin ayuda.

El 23 de diciembre era capaz de andar “empujando una silla y arrastrando penosamente la pierna”. Como él mismo refirió en una carta⁹, el progreso de recuperación de la parálisis era “excesivamente lento”. En febrero tuvo una caída que le dejó dolorido y retrasó la recuperación. Recibió electroterapia gracias a un aparato Ruhmkorff que el Dr. Godélier le proporcionó amablemente y sobre cuya eficacia el propio Pasteur se mostró escéptico, sospechando incluso efectos perjudiciales sobre el movimiento espontáneo de los dedos. Dejó por escrito en una carta a su maestro Dumas⁹ cómo transcurrían los días. Por la mañana recibía a sus colaboradores y ordenaba el trabajo del día. Tomaba el almuerzo en la cama, donde le leían la prensa o dictaba alguna carta. Se levantaba a mediodía y, si hacía bueno, iba al jardín una o dos horas. Si se encontraba con fuerza dictaba a su esposa media o una página de una pequeña obra que estaba preparando como resumen de sus observaciones. Por la tarde, antes de cenar en familia, recibía a sus colaboradores, que le daban cuenta de sus trabajos. Hacia las 7:30 estaba agotado, dispuesto a dormir 12 horas, pero se despertaba a medianoche y sólo volvía a dormir una o dos horas más a la madrugada. Confiaba en que esas pocas horas de sueño fueran suficientes y como, además, conservaba el apetito, tenía esperanzas en su recuperación. El 18 de enero de 1869, tres meses después del ictus, ya hizo su primer viaje y visitó granjas de gusanos de seda.

El año de 1870 fue especialmente penoso para él. Su hijo se alistó en el ejército y fue herido durante la guerra franco-prusiana. Pasteur asistió desolado al asedio por los prusianos de París, cuya población, estando ya al borde de la capitulación por inanición, fue salvajemente bombardeada con miles de víctimas. Lo mismo que Bourneville, que también vivió y sufrió aquel bombardeo²⁷, nunca perdonó a los alemanes semejante agresión gratuita y despiadada contra civiles indefensos. En una carta a Raulin⁹ expresó sus sentimientos: “cada uno de mis trabajos hasta mi último día tendrá como epitafio, odio a Prusia, venganza, venganza”. Pasteur devolvió al decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Bonn el título de Doctor en Medicina que le habían concedido, porque le resultaba “odioso y ofensivo” ver su nombre al lado del Rex Guilelmus, que masacraba a su patria. A ese gesto, el decano alemán contestó muy despectivamente con cuatro líneas que terminaban expresándole “todo su desprecio” y devolviéndole su “libelo”⁹. Aún Pasteur volvió a responder con otra carta⁹ cargada de dolor por el sufrimiento de la guerra y convencido de que quien quedaría manchado para siempre sería el que había ordenado el bombardeo de París.

Evolución y secuelas

En 1872 escribió a Thiers, el presidente de la nueva República, para pedirle la jubilación de la docencia y mantener la dirección de laboratorio⁹. Aportó certificados de Godélier y de Andral que testificaban que su ictus había sido probablemente facilitado por el exceso de trabajo. Pasteur volvió poco a poco a su actividad investigadora a pesar de las secuelas motoras definitivas, que fueron muy importantes. En carta a M. Dumas⁹ él mismo las describió: “la pierna va mejor, pero mi mano deja mucho, mucho que desear. No me es, por así decir, de ninguna utilidad”. Su nieto⁴ las sintetizó muy bien: “Su lado izquierdo quedó paralizado. La muñeca estaba doblada y contraída. Los dedos inmóviles en posición de puño cerrado (figuras 3, 4 y 5). La pierna estaba rígida lo que hacía difícil la marcha” (figura 2). Con eso y todo, en los años siguientes llevó a cabo la mayoría de sus grandes aportaciones, la “pasteurización” de la cerveza y el vino, así como la identificación y prevención de numerosas enfermedades infecciosas. Tuvo un progresivo reconocimiento internacional y un gran éxito en el III Congreso Internacional de Medicina de Londres en 1881 (donde coincidió con Charcot, quien

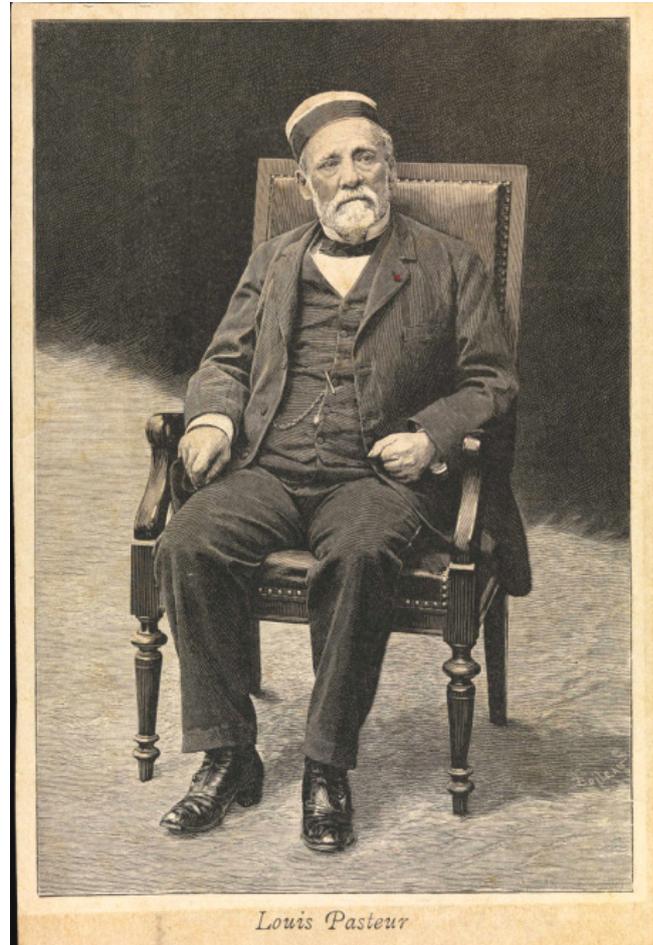


Figura 5. En esta fotografía de Pasteur ya mayor, que parece tomada el mismo día de la figura 3, se aprecia claramente la postura característica de la espasticidad “piramidal”, con el brazo izquierdo en semiflexión y los dedos de la mano cerrando el puño.

calificó la presentación de Pasteur como uno de los principales progresos de la historia de la ciencia).

En los años siguientes, la carrera en la búsqueda de la vacuna contra la rabia fue agotadora para Pasteur. Cuando ya había tenido éxito con animales, pero todavía sin probar en humanos, le trajeron al niño Joseph Meister, alsaciano, mordido por un perro rabioso. Pidió consejo, entre otros a Vulpian, que tenía una gran autoridad en la Academia, el cual —como los demás— consideró que estaba justificado probar la vacunación en el niño. J. Meister no sufrió la enfermedad y andando los años fue el conserje del Instituto Pasteur, hasta que con la llegada de los alemanes en 1940 se quitó la vida.

El trabajo sobre la rabia resultó extenuante y fuente de gran ansiedad. Pasteur se implicó en el seguimiento de los pacientes tratados, caso a caso, manteniendo correspondencia con muchos de ellos, especialmente con el pequeño Meister. A finales de 1886 tuvo síntomas de algún trastorno cardíaco que sus biógrafos no precisan. Sus médicos de confianza, Villemin y Grancher, le convencieron para que se tomara un descanso en el sur de Francia el resto del invierno. M. Raphaël Bischoffsheim, poderoso banquero, le invitó a su magnífica villa en el paraíso mediterráneo de Bordighera (Italia), a donde Pasteur se trasladó con su familia (esposa, hija, yerno y dos nietos) a últimos de noviembre. El buen clima y la tranquilidad le sentaron muy bien y en seguida pudo dar algunos paseos. Pero la tranquilidad le duró poco y pronto le llegaron los ecos de durísimos ataques a su vacuna antirrábica y a él mismo. El fallecimiento de alguno de los pacientes vacunados dio lugar a acusaciones de asesinato! Vulpian fue su gran defensor de los ataques que le venían, sobre todo y paradójicamente, de la propia Francia. Por si fuera poco, el 23 de febrero la región de Bordighera se vio envuelta en un violento terremoto, lo que aceleró el regreso a Arbois, donde reposó unas semanas, antes de volver a París.

En julio tuvo la gran satisfacción de que la comisión británica (cuyo secretario era Victor Horsley) creada *ad hoc* para analizar los resultados de la vacuna antirrábica ratificara totalmente su eficacia y seguridad y la considerara un avance tan importante como había sido la de la viruela. Pasteur reconoció que lamentaba mucho que Vulpian no pudiera recibir tan grata noticia pues acababa de fallecer. Charcot hizo un encendido elogio a Pasteur y a su vacuna antirrábica. Pasteur fue elegido secretario perpetuo de la Academia en substitución de Vulpian.

Recaídas y fase final

En la mañana del domingo 23 de octubre de 1887, mientras escribía una carta en su habitación, Pasteur intentó hablar a su esposa y no pudo³. Por la tarde, recuperó el habla de manera que dos días después, en la École Normale Supérieure, nadie advirtió nada raro. Pero al sábado siguiente tuvo otro ataque similar del que ya no se recuperó, y le quedó un habla dificultosa y débil.

Dimitió de secretario de la Academia tras estos nuevos ictus, aunque durante todo el año 1888 siguió ocupándose de los pacientes y de las obras del Instituto,

que fue inaugurado con la mayor solemnidad en el mes de noviembre. Su salud iba empeorando, y se desplazaba cada vez con más dificultad, a pesar de lo cual insistió, en octubre de 1889, en hacer una visita a Alais, donde iban a levantar una estatua a su venerado maestro Dumas, al cual dedicó unas palabras.

En mayo de 1892, los países escandinavos tomaron la iniciativa de crear un comité para celebrar el 70º aniversario de Pasteur. La Academia de Ciencias apoyó una subscripción popular para ofrecerle un homenaje y encargó una espléndida medalla. El homenaje tuvo lugar el 27 de diciembre, en el gran anfiteatro de la Sorbona, lleno a rebosar de sus discípulos y de representantes de todas las instituciones científicas, ministros, diputados, embajadores, etc. Pasteur entró del brazo de M. Carnot, el presidente de la República, y la imagen ha quedado inmortalizada en un cuadro famoso (figura 2). Recibió numerosos obsequios y recordatorios. Su voz era demasiado débil, por lo que su discurso fue leído por su hijo. En los días siguientes le llegaron testimonios de adhesión y agradecimiento de todos los rincones del mundo.

El 1 de noviembre de 1894, y cuando se disponía a visitar a mediodía a sus nietos, como acostumbraba cada día, perdió el conocimiento en lo que su biógrafo Valery-Radot³ califica de “ataque de uremia”. Pero es poco probable que un disturbio metabólico se presentara tan repentinamente y, de hecho, Pasteur Valery-Radot⁹, médico prestigioso, también lo pone en duda y sugiere que fuera otro ictus, porque era probable que padeciera “esclerosis arterial, miocarditis y nefroesclerosis”. Estuvo en la cama casi inconsciente durante cuatro horas. En la tarde se recuperó un poco y pudo hablar para pedir que no se le dejara solo. Toda su familia y colaboradores se turnaron durante días para cuidarlo. A finales de diciembre mejoró tanto que el 1 de enero recibió la visita de Alexandre Dumas, con quien tenía gran amistad. La mejoría continuó y recibió a los antiguos alumnos de la École Normale Supérieure. También visitó el laboratorio, en donde su gran discípulo Roux había guardado con devoción todo el material usado por Pasteur en sus primeros experimentos.

El 13 de junio de 1895 se animó a visitar Villeneuve-L'Étang, donde un centenar de caballos, algunos procedentes de donaciones famosas, servían para preparar la antitoxina diftérica. Su estado físico se fue deteriorando, no regresó a París y ya no fue capaz de dejar

la cama. No se citan empeoramientos bruscos sugestivos de nuevos ictus. El 27 de junio rechazó el tomar un vaso de leche. Reclinó la cabeza, cerró los ojos y falleció 24 horas después rodeado de sus discípulos y de su familia.

Comentarios

Lo primero que llama la atención en la historia del ictus de Pasteur es su temprana edad de aparición, a los 46 años, lo que en la jerga neurológica se suele denominar “ictus joven” —*young stroke*—. Se supone que un ictus a esa edad inhabitual puede tener etiologías raras, diferentes de la aterotrombosis, la arterioesclerosis hipertensiva o las embolias de origen cardiaco, sobre todo por fibrilación auricular, como etiologías más habituales de los ictus en las edades más avanzadas. Pero lo cierto es que no hay en la historia previa de Pasteur, ni en los siguientes 20 años que transcurrieron hasta su segundo ictus, ningún indicio para apoyar ni una etiología infrecuente como vasculitis o coagulopatías, ni tampoco las habituales, como una aterotrombosis precoz o una cardiopatía embolígena. Con cualquiera de ellas sería esperable que, en ausencia de un tratamiento preventivo, hubiera habido más recaídas y más precoces, o bien datos de isquemia periférica, o signos evidentes de insuficiencia cardiaca o arritmias.

El único antecedente que destacan sus biógrafos, en los meses o semanas anteriores al ictus, es el gran estrés al que estaba sometido por los problemas derivados de sus trabajos. Se puede asumir que ese estrés le produjera una elevación de la presión arterial, bien de manera permanente o en subidas paroxísticas intermitentes. Pero no se habían introducido todavía los esfigmomanómetros en la práctica clínica. Es posible que hubiera una predisposición familiar a la hipertensión arterial pues su padre, su madre y una hermana sufrieron ictus^{3,10}. Los dos tipos de ictus más relacionados con la hipertensión arterial son la hemorragia —intraparenquimatosa o subaracnoidea— y los infartos lagunares por arterioesclerosis hipertensiva. Sin embargo, los datos disponibles para inclinarse, retrospectivamente, por uno u otro de esos tipos de ictus en el caso de Pasteur son escasos, limitados a la clínica, tanto en la instauración como en la posible localización de la lesión.

Empezando por ésta última, no cabe duda de que la lesión afectó masivamente a la vía motora corticoespinal y dio lugar a una hemiplejía grave. La sintomatología sensitiva se limitó a una sensación de parestesias hemicorporales izquierdas en las dos primeras crisis

transitorias. Siendo la hemiplejía completa cuando se estableció, sería de esperar que, si se debiera a un infarto en el territorio cortical de la arteria cerebral media derecha, secundario a la oclusión de una arteria gruesa, se hubiera acompañado de trastornos sensitivos intensos y permanentes, de hemianopsia o inatención visual, de anosognosia o alteraciones del esquema corporal. Nada de eso parece que estuviera presente en el caso de Pasteur. Según su yerno³, Pasteur se quejó la misma noche del ictus de que “el brazo parece de plomo”, lo que sugiere que era consciente de su déficit y descarta una hemiasomatognosia o una anosognosia, que serían esperables en un infarto masivo frontoparietal de la arteria cerebral media derecha. Todo apunta, por tanto, a que la lesión fuese subcortical, sea capsular o en el tronco cerebral, interrumpiendo selectivamente la vía motora corticoespinal. A favor de esta topografía subcortical de la lesión va la descripción de la hemiplejía residual por su nieto⁴. Era muy proporcionada, es decir, tan intensa en el brazo como en la pierna, y acompañada de signos típicos de intensa espasticidad, como el arrastre de la pierna, la postura en flexión del antebrazo y el cierre forzado de los dedos de la mano que quedó completamente inútil (figuras 3, 4 y 5). Intentando precisar aún más, no cabe duda de que una lesión capsular es mucho más probable que una en el tronco cerebral, no sólo por frecuencia, sino porque no presentó ni siquiera signos leves de una lesión a ese último nivel, como diplopía u oftalmoparesia o paresia facial de tipo periférico, etc.

Si se acepta que la lesión asentó en la región de la cápsula interna, podría tratarse tanto de una hemorragia —que fue lo que sugirieron sus biógrafos¹⁻³ y alguno de los autores modernos^{8,10}— como de un infarto en el territorio de las arterias perforantes de la cerebral media. La gravedad de la hemiplejía, tanto en la fase aguda como en sus secuelas, sugiere que la lesión fuera relativamente extensa. Pero para una hemorragia con un tamaño considerable, los indicios clínicos de una situación clínica grave fueron escasos. No se describen datos clásicos de una hemorragia cerebral como cefalea intensa, vómitos o alteraciones duraderas de la conciencia. Sólo en unas pocas horas, entre las dos de la mañana y el alba en la noche siguiente al ictus, hubo síntomas alarmantes, que bien pudieron ser simplemente debidos al agotamiento del paciente, dado que el sueño profundo en esa noche fue reparador y al amanecer se despertó con sus “facultades mentales totalmente intactas”. Esta evolución sería más compatible con un infarto que con una hemorragia capsulolenticular.

Pero el dato más importante para apoyar que la lesión fuera isquémica y no hemorrágica es su manera de presentarse, con un cúmulo de 20 a 30 ataques transitorios durante unas horas antes de la hemiplejia definitiva. Esta presentación prácticamente nunca ocurre en una hemorragia aunque tanto Norris⁸ como Rumbach¹⁰ aceptan que en el caso de una malformación venosa puede haber síntomas leves antes de la hemiplejia definitiva. Tampoco un *cluster* de ataques isquémicos transitorios es lo habitual en infartos aterotrombóticos o cardioembólicos. En estos casos puede haber ataques isquémicos transitorios previos pero no son tan numerosos, no se agrupan en unas horas, a menudo hay días de intervalo entre ellos, y no suelen ser tan estereotipados, es decir, todos no son sensitivos o motores puros. Según los testimonios directos, semejante evolución del cuadro clínico tenía desconcertada a toda la Facultad. La noción prevalente entre ellos era que una parálisis ocurre bruscamente y de manera completa, no con esa sucesión de pequeños ictus oscilantes o intermitentes. Ahora se sabe que esta historia natural es, casi siempre, la de un infarto de tipo lagunar y más a menudo en la región capsular, o *capsular warning syndrome*. Así fue descrito originalmente por Donnan et al.¹², aunque poco antes había sido reconocido por Crespo et al.¹¹ Más tarde se describieron casos similares con infartos en el tronco cerebral, o *pontine warning syndrome*,¹⁶ por lo que otros autores han preferido utilizar un término más amplio, *stroke warning syndrome*^{18,24}.

Precisar más el tipo de infarto y su base patológica en el caso de Pasteur es muy especulativo por falta de datos. El tipo de infarto más a menudo descrito con este comienzo intermitente o *stuttering*²³, repetido estereotipadamente durante unas horas, es una laguna por probable lipohialinosis de una arteriola perforante. Pero, en general, el cuadro clínico de tales pequeños infartos lagunares por oclusión de una arteriola no es tan grave ni duradero como el de Pasteur, que le dejó una hemiplejia muy intensa y espástica. Ese peor cuadro clínico sugiere un infarto más extenso capsulolenticular. En tal caso la base patológica sería más probable que fuese la de una oclusión por microateroma de todo un pedículo perforante relativamente grueso de la arteria cerebral media, que la trombosis de una arteriola individual. También se ha descrito este síndrome en disecciones de la arteria cerebral media que ocluyen el origen de las arterias perforantes¹⁹. Un infarto capsulolenticular extenso se observa, a menudo, en las embolias de origen

cardiaco en la arteria cerebral media, pero en tales casos la clínica es súbita y no se presentan con un *cluster* de ataques isquémicos transitorios previos.

Desde el reconocimiento del *capsular warning syndrome* se planteó la mejor terapia posible durante la fase de oscilaciones de la hemiplejia, para intentar evitar el ictus definitivo. Un tratamiento preventivo le hubiera gustado mucho a Pasteur, no sólo pensando, naturalmente, en su caso particular, sino por el principio que guiaba todas sus investigaciones, plasmado en una de sus muchas y famosas frases lapidarias: “cuando medito sobre una enfermedad, nunca pienso en buscarle un remedio, sino más bien en los medios para prevenirla”. Sin embargo, los intentos de prevención del infarto en el *stroke warning syndrome* mediante anticoagulantes, trombolíticos o antiagregantes no han dado resultados firmes^{15,17,23,24}, probablemente porque la patogenia es variable. Otra propuesta para explicar los fracasos de las terapias preventivas es que, en algunos casos, el tratamiento pueda ser inútil porque el infarto ya está establecido desde el principio de la sintomatología, la cual oscila después por razones funcionales del tejido isquémico o de la activación de los circuitos motores, pero no por una isquemia intermitente²⁰.

En lo que respecta a la evolución ulterior de la enfermedad de Pasteur, los datos disponibles son escasos. Es seguro que sufrió otros dos ictus menores en octubre de 1887 que le hicieron perder el habla, aunque la recuperó parcialmente. Es verosímil que esos ictus fueran, también, pequeños infartos subcorticales de las arteriolas perforantes o *small vessel disease*, relacionada con una hipertensión arterial no confirmada. Tanto Norris⁸ como Rumbach¹⁰ reconocieron que la evolución de Pasteur sugiere una encefalopatía por lesiones isquémicas subcorticales y por tanto propusieron que tuvo dos patologías diferentes, primero un ictus hemorrágico por una malformación venosa y después infartos lagunares múltiples. Pero la vieja regla de la navaja de Ockham aconseja que, si es posible, se explique todo por una sola causa.

Se deduce que hasta finales de 1892 no estuvo afásico ni demente, pues dictó su discurso de homenaje, que leyó su hijo. Es difícil de interpretar el episodio que se diagnosticó de “ataque de uremia” y que le tuvo inconsciente durante unas horas el año 1894. Pudo ser una crisis convulsiva o hipertensiva, o al revés, un síncope por hipotensión con anoxia cerebral prolongada, pero no hay datos para

afirmarlo. Sus biógrafos no describen signos focales para pensar en otro ictus pero podría haber sufrido una isquemia en el territorio distal del tronco basilar.

Entre 1892 y 1895 su capacidad motora empeoró, pero no parece que su estado mental declinara gravemente pues aún recibía visitas con las que interactuaba y dictó cartas hasta los últimos meses. Norris⁸ opinó todo lo contrario y concluyó, sin aportar ningún argumento, que a los 71 años —en 1893— estaba demente o afásico y que se pasaba el día inmóvil en su jardín, lo que no concuerda con los testimonios de sus allegados. Norris⁸ despachó las descripciones en sentido contrario de los familiares de Pasteur, redactadas según él “en un lenguaje adulatorio y floreado” o “en términos protectores y eufemísticos”, como propias de personas legas y carentes de fiabilidad. Según sus allegados fue Pasteur quien en junio de 1895 quiso visitar Villeneuve-L'Étang. Allí le sobrevino la muerte, cuya causa inmediata han atribuido algunos autores a un nuevo ictus, sin que los testimonios de sus familiares aporten datos para confirmarlo.

En resumen, Louis Pasteur sufrió un ictus a los 46 años, seguido de una hemiplejía izquierda completa, que superó con el mayor coraje. Llevó a cabo más adelante una labor científica entre las más importantes de la historia de la humanidad. El análisis de los datos clínicos disponibles sugiere que el ictus pudo ser un infarto capsulolenticular, con una evolución inicial característica bajo la forma de múltiples ataques isquémicos transitorios agrupados en unas horas, que ha sido descrita más de un siglo después en la literatura neurológica como *capsular warning syndrome* o síndrome capsular de alarma.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses en este artículo. No se ha recibido ninguna financiación pública ni privada.

Bibliografía

- Mondor H. Pasteur. París: Corría; 1945.
- Vallery-Radot R. The life of Pasteur. Londres: Constable & Co.; 1911.
- Vall ry Radot R. La vie de Pasteur. Paris: Hachette; 1900. Accesible en: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2033085/f70.item#> [consultado: 4 nov 2020].
- Vallery-Radot L-P. Louis Pasteur: a great life in brief. Nueva York: Knopf; 1958. Accesible en: <https://archive.org/details/loispasteur0000unse/page/n5/mode/2up> [consultado: 30 oct 2020].
- Besson A. Louis Pasteur: un aventurier de la science. Paris: Rocher; 2013.
- Portraits de Médecins [Internet]. [s.l.]: Jean-Yves Gourdol; [s.d.]. Louis Pasteur: 1822-1895; 18 oct 2017 [consultado: 30 oct 2020]. Accesible en: <https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pasteurl.html>
- Martínez Baez M. Pasteur: vida y obra. Ciudad de México: Fondo de Cultura Económica; 2017. Accesible en: <https://books.google.es/books?id=FCITDwAAQBAJ&printsec=copyright&hl=es#v=onepage&q&f=false> [consultado: 31 oct 2020].
- Norris JW. Pasteur's stroke. Neurology. 1992;42:933-4.
- Vallery-Radot P. Correspondance de Pasteur: 1840-1895. Paris: Flammarion; 1951. Accesible en: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6353665n.texteImage> [consultado: 1 nov 2020].
- Rumbach L, Tatu L, Mercet P. La maladie neurologique de Pasteur. Rev Neurol (Paris). 1996;152:630-3.
- Crespo M, Melo TP, Oliveira V, Ferro JM. Clustering transient ischemic attacks. Cerebrovasc Dis. 1993;3:213-20.
- Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurlley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. Neurology. 1993;43:957-62.
- Frey JL. Capsular warning syndrome. Neurology. 1994;44:195-6.
- Staaf G, Geijer B, Lindgren A, Norrving B. Diffusion weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome. Cerebrovasc Dis. 2004;17:1-8.
- He L, Xu R, Wang J, Zhang L, Zhans L, Zhou F, Dong W. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment. BMC Neurology. 2019;19:285.
- Saposnik G, Noel de Tilly L, Caplan LR. Pontine warning syndrome. Arch Neurol. 2008;65:1375-7.
- Vivanco-Hidalgo RM, Rodriguez-Campello A, Ois A, Cucurella G, Pont-Sunyer C, Gomis M, et al. Thrombolysis in capsular warning syndrome. Cerebrovasc Dis. 2008;25:508-10.
- Tassi R, Cerase A, Acampa M, D'Andrea P, Guideri F, Giudice G, et al. Stroke warning syndrome: 18 new cases. J Neurol Sci. 2013;331:168-71.
- Chen ZC, Sun JZ, Shi ZH, Lou M. Capsular warning syndrome caused by spontaneous middle cerebral artery dissection. CNS Neurosci Therap. 2012;18:702-4.
- Springer MV, Labovitz DL. The capsular warning syndrome reconsidered. Cerebrovasc Dis. 2013;36:152.
- Li W, Wu Y, Li X-S, Liu C-C, Huang S-H, Liang C-R, Wang H, et al. Intravenous tirofiban therapy for patients with capsular warning syndrome. Stroke Vasc Neurol. 2019;4:22-9.
- Kim JG, Choi H, Sohn SY, Kim DH, Lee SJ. Transient ischemic attacks preceding acute lacunar infarction. Eur Neurol. 2016;76:278-83.
- Hawkes MA, Braksick SS, Zhang W, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Can we stop the stuttering in stroke? Interventions in 40 patients with acute lacunes. J Neurol Sci. 2019;401:1-4.

24. Sen A, Birns J, Bhalla A. Stroke warning syndromes. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81:1-5.
25. Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [s.l.]: Wikimedia Foundation; [s.d.]. Noël Guéneau de Mussy [consultado: 28 oct 2020]. Accesible en: https://en.wikipedia.org/wiki/No%C3%A9l_Gu%C3%A9neau_de_Mussy
26. Historia de la medicina [Internet]. [s.l.]: José L. Fresquet; ©2015. Gabriel Andral (1797-1876) [consultado: 28 oct 2020]. Accesible en: <https://www.historiadelamedicina.org/andral.html>
27. Zarranz JJ. Bourneville: un neurólogo en acción. *Neurosci Hist*. 2015;3:107-15.