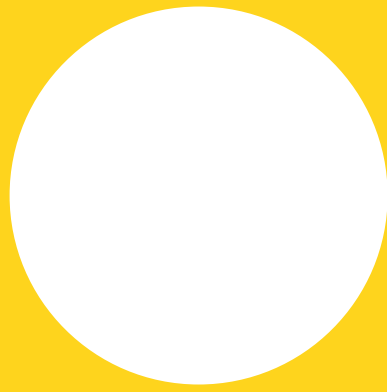


NÚMERO 2 - 2004

**REVISTA DE LA
REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
DE CATALUNYA**



REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM 19 - NÚMERO 2 - 2004

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA

PRESIDENT: Jordi Sans i Sabrafen
VICEPRESIDENT: Jacint Corbella i Corbella
SECRETARI GENERAL: Francesc M. Domènech i Torné
VICE-SECRETARI: Antoni Tejedo i Mateu
TRESORER: Albert Agustí i Vidal
BIBLIOTECARI: Josep M. Massons i Esplugas
VOCAL: Guillem López i Casasnovas
VOCAL: Josep M. Dexeus i Trias de Bes
SECRETARI D'ACTES: Manuel Camps i Surroca
ARXIVER: Joan Uriach i Marsal
PRESIDENTS D'HONOR: Moisès Broggi i Vallès
Josep Laporte i Salas

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA

DIRECTOR: Màrius Foz i Sala
REDACTOR EN CAP: Ferran Nonell i Gregori
COORDINADOR EDITORIAL: Antoni Tejedo i Mateu

REDACCIÓ: Ediciones Doyma, S.L. Travessera de Gràcia 17-21. 2on.
08021 Barcelona

Dipòsit legal: B-3338-86 • ISSN: 1133-3286 Rev. R. Acad. Med. Catalunya

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 19

Núm. 2

MAIG-AGOST 2004

COL·LOQUI: ESTAT ACTUAL DEL CONEIXEMENT SOBRE LES DISLIPÈMIES I EL RISC CARDIOVASCULAR

Introducció <i>Lluís Masana</i>	51
Bases patogèniques de l'arteriosclerosi. Paper dels lípids <i>Xavier Pintó</i>	52
Abordatge interdisciplinari de la malaltia cardiovascular. Risc cardiovascular global <i>J. Rubiés-Prat</i>	56
La nutrició com element bàsic de la prevenció cardiovascular. Nous conceptes. <i>Rosa Solà Alberich</i>	60
Novetats farmacològiques per al tractament de les dislipèmies <i>Joan Pedro-Botet</i>	63
ACTE ACADÈMIC HOMENATGE AL DOCTOR DAVID CARDÚS	66
L'obra científica del Dr. David Cardús (Barcelona, 1922-Houston, 2003) <i>Jacint Corbella</i>	71
DISCURS D'INGRÉS D'ACADÈMIC CORRESPONENT Valoració crítica de les tècniques de reproducció assistida <i>Pere N. Barri Ragué</i>	77
Sobre els cultius <i>in vitro</i> de progenitors mieloides i la seva aplicació a l'estudi de la trombocitèmia essencial <i>Lourdes Florensa i Brichs</i>	81
Cloenda de l'acte d'ingrés d'acadèmics corresponents <i>Jordi Sans i Sabrafen</i>	85

Col·loqui: Estat actual del coneixement sobre les dislipèmies i el risc cardiovascular

INTRODUCCIÓ

Les malalties cardiovasculars són la primera causa de mort a Catalunya, igual que en tots els països occidentals. El quaranta per cent aproximadament de totes les morts són d'origen vascular. Aquesta proporció és idèntica a les que es donen a les zones del nord d'Europa i als Estats Units. Aquest lideratge malauradament continuarà almenys fins al primer terç del segle XXI, segons els experts de l'OMS. Aquesta taxa de mortalitat s'acompanya d'una elevadíssima morbiditat, el que fa de les malalties cardiovasculars el primer problema de salut avui dia. El problema, lluny del que pugui semblar, afecta tant els homes com les dones. És cert que en el sexe femení els estrògens són un element protector, però després de la menopausa la malaltia apareix. De fet, el percentatge de dones que moren de malalties cardiovasculars és superior al dels homes, però hi predomina la forma cerebrovascular, mentre que en el cas dels homes predomina la cardiopatia coronària. A més, la presentació clínica es retarda uns deu anys en les dones respecte dels homes.

De forma conjunta, la taxa de mortalitat per malalties cardiovasculars ha sofert una important davallada en els darrers vint-i-cinc anys, sobretot a expenses de les formes cerebrals, potser a causa d'un millor control de la tensió arterial; però que la gent no mori no significa que no hi hagi malaltia. De

fet, la introducció de noves eines terapèutiques, com els fibrinolítics o les unitats de cures intensives, permet que molta gent afectada per alteracions coronàries sobrevisqui, la qual cosa representa un gran avenç, però al mateix temps augmenta el nombre de persones amb elevat risc de patir nous episodis greus, que requereixen una atenció especial per a la prevenció dels seus factors de risc entre altres atencions, i això fa que el nombre de individus amb problemes vasculars sigui cada cop més elevat. D'altra banda, des de fa uns anys la prevalença dels factors de risc cardiovascular ha augmentat força. La hipercolesterolèmia superior a 200 mg/dl afecta més de la meitat de la població, la hipertensió el 30 %, l'obesitat i la diabetis també s'han incrementat de forma preocupant i afecten fins i tot l'edat infantil, i encara hi ha gairebé un quaranta per cent d'individus fumadors. És important conèixer tots aquests factors per dissenyar una política de prevenció correcta. En els apartats següents revisarem alguns aspectes clínics de les malalties cardiovasculars i els seus factors de risc, així com els elements dels quals disposem per controlar-los.

Lluís Masana
Acadèmic Numerari

BASES PATOGENIQUES DE L'ARTERIOSCLEROSI. PAPER DELS LÍPIDS

Xavier Pintó

Unitat de Lípids i Arteriosclerosi. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

L'arteriosclerosi és una malaltia caracteritzada per l'augment progressiu del gruix de la paret arterial a causa de l'acumulació de cèl·lules escumoses, cèl·lules musculars llises, teixit fibrós i lípids. La lesió característica de la malaltia és la placa d'ateroma, que consisteix en engruiximents focals de la paret arterial formats per un nucli de lípids, cèl·lules escumoses i restes necròtiques, coberts per una càpsula de teixit fibrós i cèl·lules musculars llises. A mesura que es desenvolupen i augmenten de mesura, les plaques d'ateroma donen lloc a una disminució lenta i progressiva de la llum arterial i, després de molts anys d'evolució, poden provocar una disminució del flux sanguini. Més freqüentment, els símptomes de la malaltia els provoca una oclusió vascular aguda deguda a la ruptura de la càpsula fibrosa de la placa d'ateroma i a la trombosi sobreafegida que esdevé quan les plaquetes entren en contacte amb el nucli lipídic de la placa. Les lesions que pot ocasionar aquesta complicació són freqüentment de petita mesura i poden passar desapercebudes en les angiografies. Aquestes plaques es denominen *vulnerables*, perquè tenen una càpsula fibrosa prima i susceptible de trencar-se, i un marcat component inflamatori, provocat pel seu alt contingut en macròfags activats i cèl·lules T i pobre en cèl·lules musculars llises. Els macròfags produeixen un gran nombre de proteïnes amb activitat enzimàtica i mitogènica. Entre les primeres es troben les metaloproteïnasses, que desdoblen les molècules de col·lagen i elastina en els aminoàcids que las componen. Els factors amb activitat mitogènica són el PDGF (*platelet derived growth factor*) i el TGF- β (factor de creixement de transformació β), entre d'altres, que estimulen la replicació de les cèl·lules musculars llises i la producció de teixit fibrós. Depenent del predomini de l'activitat proteolítica o proliferativa, l'evolució de l'aterosclerosi pot ser diferent. Quan predomina la primera, les plaques d'ateroma poden trencar-se quan encara es troben poc desenvolupades i ocasionar complicacions isquèmiques precoces. Si predomina el component proliferatiu, les lesions ateromatoses creixen de forma progressiva fins a constituir uns marcats engruiximents de la paret arterial. Aquests engruiximents no solen obstruir la llum arterial fins després de dècades d'evolució perquè creixen cap a l'exterior, és a dir, ho fan de forma excèntrica, a causa d'un fenomen conegut com a remodelat arterial.

Les concentracions altes de colesterol i sobretot de colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat (c-LDL) juguen un paper

principal en l'origen i la progressió de la malaltia. L'excés de c-LDL dona lloc a una alteració de la funció de l'endoteli arterial, el qual es manifesta amb l'expressió de molècules d'adhesió cel·lular, les quals faran que els monòcits i els limfòcits T quedin adherits a la superfície de l'endoteli i entrin a l'espai subendotelial, on s'activaran i esdevindran macròfags activats. En el reclutament d'aquestes cèl·lules mononucleades intervé la proteïna MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*), segregada pels macròfags activats. Les LDL són oxidades durant la seva circulació sanguínia, però principalment una vegada han travessat l'endoteli i es troben a l'espai subendotelial. Les LDL oxidades són àvidament captades pels macròfags a través dels receptors escombriaires. Els macròfags augmenten de mesura fins a transformar-se en unes cèl·lules grans carregades de colesterol anomenades cèl·lules escumoses. Les LDL exerceixen en els macròfags un potent estímul activador que provoca l'alliberament de les esmentades molècules proinflamàtores i mitogèniques. La hipercolesterolèmia també dona lloc, a través de diferents mecanismes fisiopatològics, a una disminució de la producció de molècules vasodilatadores i antitrombòtiques per part de l'endoteli, sobretot d'òxid nítric. Per aquesta raó, les artèries dels individus hipercolesterolèmics poden respondre amb un espasme en situacions en les quals la resposta normal és la vasodilatació, com per exemple practicar exercici físic o exposar-se al fred. Aquest espasme anormal també s'observa en els fumadors i en els individus portadors d'altres factors de risc cardiovascular, i intervé en l'aparició dels síndromes isquèmics aguts.

L'excés de triglicèrids plasmàtics també és un factor que predisposa a l'arteriosclerosi, en particular quan s'associa a un dèficit de colesterol de les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL). Les HDL capten el colesterol de la paret arterial i d'altres teixits mitjançant l'acció d'un transportador anomenat ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter 1*) i el porten cap al fetge i a altres teixits que requereixen una aportació més gran de colesterol, com les glàndules suprarenals i les gònades, o el cedeixen a altres lipoproteïnes mitjançant l'acció de la proteïna transferidora d'èsters de colesterol (CETP), per afavorir-ne l'eliminació final. Aquesta via metabòlica del colesterol protagonitzada per les HDL es denomina *transport revers del colesterol*. Les HDL tenen altres efectes antiaterogènics, entre ells la disminució de l'oxidació de les LDL, pel seu contingut en paraoxonasa, i l'afavorir l'activitat de molècules antitrombòtiques i vasodilatadores com la prostaciclina.

La relació inversa entre el colesterol-HDL (c-HDL) i el risc cardiovascular ha estat demostrada en diferents estudis epidemiològics, entre els quals cal destacar el Framingham i el PROCAM. S'ha dit que per cada mg d'increment en el c-HDL es produeix una disminució del risc cardiovascular d'un 2-3 %.

La relació entre la hipercolesterolèmia i l'excés de c-LDL amb l'arteriosclerosi ha estat demostrada en nombrosos estudis experimentals, epidemiològics i d'intervenció. En els assaigs clínics s'ha observat de forma evident que el tractament de la hipercolesterolèmia amb dieta o amb fàrmacs hipolipemians, sobretot els de la família de les estatines, redueix la morbi-mortalitat cardiovascular, augmenta la qualitat de vida i estalvia despeses sanitàries. Actualment es considera que els pacients isquèemics han d'assolir una concentració de c-LDL < 100 mg/dl. Malgrat que aquesta recomanació és pràcticament universal, molts pacients isquèemics no arriben a aquest objectiu per la falta de compliment terapèutic o pel fet que els facultatius no ajusten les dosis de fàrmacs hipolipemians a les necessitats de cada cas. La insuficient eficàcia hipolipemiant de les estatines també és una causa d'aquest problema en alguns casos, la qual es pot resoldre amb la combinació d'estatines i resines o ezetimiba, fàrmac aquest últim de recent introducció al nostre país. D'altra banda, els resultats d'estudis recents suggereixen que les disminucions encara més acusades del c-LDL (< 80 mg/dl) poden afegir un benefici addicional quant a disminució de la morbiditat cardiovascular o en l'evolució de les plaques d'ateroma coronàries valorades amb ecografia intraarterial. En la població general no isquèmica, es considera acceptable una concentració de c-LDL < 130 mg/dl, encara que es defineix l'ideal com < 100 mg/dl.

Encara que les evidències són molt més limitades, tenim dades de diferents assaigs clínics que demostren el benefici de disminuir els triglicèrids o d'augmentar el colesterol-HDL per prevenir les malalties cardiovasculars. En un estudi recent, es va observar com l'administració intravenosa de partícules d'HDL sintetitzades amb una apolipoproteïna A-1 amb una capacitat més alta del normal per captar colesterol (apolipoproteïna A-1 Milano) induïa la regressió de les plaques d'ateroma coronàries valorades amb ecografia intraarterial. Les concentracions desitjables de c-HDL són > 40 mg/dl en els homes i 50 mg/dl en les dones, i les de triglicèrids < 150 mg/dl. Aquestes xifres són vàlides per a la població general i també per a la població isquèmica.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Choy PC, Siow YL, Mymin D. Lipids and atherosclerosis 2004;82:212-24.
 Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173:1-12.
 Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000; 12:125-52.
 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol

Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

- Pintó X, Meco JF, Corbella E et al Programa de Prevención Secundaria de la Arteriosclerosi del Hospital Universitario de Bellvitge. Resultados principales y predictores del curso clínico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:768-72.
 Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000;86:943-9.
 Rubiés J, Pedro-Botet J. La hipertrigliceridemia como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular *Clin Invest Arterioscler* 1997;9:114-20.
 LaRosa JC. Understanding risk in hypercholesterolemia. *Clin Cardiol*. 2003;26(1 Suppl 1):13-6.
 Israeli Society for Prevention of Herat Attacks. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
 Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
 Meco JF, Vila R, Pujol R, Bros R, Domenech P, Fiol C, Pinto X. Improvement in endothelial dysfunction in patients with hypoalphalipoproteinemia and coronary artery disease treated with bezafibrate. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:250-8.
 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.

BASES PATOGENIQUES DE L'ARTERIOSCLEROSI. PAPER DELS LÍPIDS

La lesió característica de l'arteriosclerosi és la placa d'ateroma, que, al seu torn, està formada per un nucli de lípids, cèl·lules escumoses i restes necròtiques, cobert per una càpsula de teixit fibrós i cèl·lules musculars llises. A mesura que augmenta de mida, la placa d'ateroma dona lloc a una disminució lenta i progressiva de la llum arterial i, després de molts anys d'evolució, a una disminució del flux sanguini. En d'altres ocasions, els símptomes poden estar provocats per una oclusió vascular aguda, deguda a la ruptura de plaques denominades vulnerables, constituïdes per una càpsula fibrosa fina i un marcat component inflamatori. Els macròfags produeixen una sèrie de proteïnes amb capacitat enzimàtica i mitogènica; segons predomini l'activitat proteolítica o la proliferativa, l'evolució de l'arteriosclerosi serà diferent: en el primer cas, les plaques d'ateroma poden trencar-se i ocasionar complicacions isquèmiques precoces i en el segon, les lesions aniran creixent durant anys fins a provocar marcats engruïments de la paret arterial.

La concentració del colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat (c-LDL) juga un paper principal en l'origen i la progressió de la malaltia, ja que les LDL exerceixen un paper estimulador en els macròfags que provoca l'alliberament per part d'aquests de molècules proinflamàtores i mitogèniques; de la mateixa manera, la hipercolesterolèmia provoca, a través de diversos mecanismes, una disminució de la producció de molècules vasodilatadores i antitrombòtiques per part de l'endoteli, sobretot d'òxid nítric. L'excés de triglicèrids, especialment quan s'associa a un dèficit del colesterol de les lipoproteïnes d'alta densitat (c-HDL), també és un factor que predisposa a l'arteriosclerosi.

Diversos assajos clínics han observat que el tractament de la hipercolesterolèmia amb fàrmacs hipolipemians, sobretot de la família de les estatines, redueix la mortalitat i la morbiditat cardiovasculars; així mateix, encara que les evidències són més limitades, sembla que també existeix benefici si es disminueixen els triglicèrids o augmenta el c-HDL. Les concentracions desitjables de c-LDL són les inferiors a 100 mg/dl, les de c-HDL són les superiors a 40 mg/dl en homes i a 50 mg/dl en dones, i la de triglicèrids, les inferiors a 150 mg/dl.

BASES PATOGENICAS DE LA ARTERIOSCLEROSIS. PAPEL DE LOS LÍPIDOS

La lesió característica de la arteriosclerosi és la placa de ateroma que, a su vez, està formada por un núcleo de lípidos, células espumosas y restos neutróticos, cubierto por una cápsula de tejido fibroso y células musculares lisas. A medida que aumenta de tamaño, la placa de ateroma da lugar a una disminución lenta y progresiva de la luz arterial y, tras muchos años de evolución, a una disminución del flujo sanguíneo. En otras ocasiones, los síntomas pueden estar provocados por una oclusión vascular aguda, debida a la ruptura de placas denominadas vulnerables, constituidas por una cápsula fibrosa fina y un marcado componente inflamatorio. Los macrófagos producen una serie de proteínas con capacidad enzimática y mitogénica; según predomine la actividad proteolítica o la proliferativa, la evolución de la arteriosclerosi será diferente: en el primer caso, las placas de ateroma pueden romperse y ocasionar complicaciones isquémicas precoces y en el segundo, las lesiones irán creciendo durante años hasta provocar marcados engrosamientos de la pared arterial.

La concentració del colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat (c-LDL) juga un paper principal en l'origen i progressió de la enfermedad, ya que las LDL

ejercen un papel estimulador en los macrófagos que provoca la liberación por parte de éstos de moléculas proinflamatorias y mitogénicas; asimismo, la hipercolesterolemia provoca, a través de diversos mecanismos, una disminución de la producción de moléculas vasodilatadoras y antitrombóticas por parte del endotelio, sobre todo de óxido nítrico. El exceso de triglicéridos, especialmente cuando se asocia a un dèficit del colesterol de las lipoproteïnas de alta densidad (c-HDL) también es un factor que predispone a la arteriosclerosi.

Varios ensayos clínicos han observado que el tratamiento de la hipercolesterolemia con fármacos hipolipemiantes, sobre todo de la familia de las estatinas, reducen la la mortalidad i la morbilidad cardiovasculars; asimismo, aunque las evidencias son más limitadas, parece que también existe beneficio si se disminuyen los triglicéridos o aumenta el c-HDL. Las concentraciones deseables de c-LDL son las inferiores a 100 mg/dl, las de c-HDL son las superiores a 40 mg/dl en varones y a 50 mg/dl en mujeres, y la de triglicéridos, las inferiores a 150 mg/dl.

PATHOGENIC BASES OF ARTERIOSCLEROSIS. THE ROLE OF LIPIDS

The characteristic lesion of arteriosclerosi is the atheromatous plaque, which in turn is formed by a nucleus of lipids, foam cells and necrotic debris, covered by a fibrous cap and smooth muscle cells. As it increases in size, the atheromatous plaque gives rise to a slow and progressive reduction of the arterial lumen and, after many years, to decreased blood flow. On other occasions, symptoms can be provoked by acute vascular occlusion due to rupture of vulnerable plaques composed of a thin fibrous cap and a marked inflammatory component. Macrophages produce a series of proteins with enzymatic and mitogenic capacity; depending on whether proteolytic or proliferative activity predominates, the progression of atherosclerosis will differ: in the first case, the atheromatous plaques break off and cause early acute ischemic complications and in the second case, the lesions will grow for years until they provoke marked thickening of the arterial wall.

Low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol concentrations play a major role in the origin and progression of the disease, since LDL stimulate macrophages and provoke macrophage release of proinflammatory and mitogenic molecules; likewise, through diverse mechanisms, hypercholesterolemia provokes a reduction of vasodilatory and antithrombotic molecules by the endothelium,

especialment òxid nítric. Excess de triglicèrids, especialment quan associat amb nivells baixos de lipoproteïna de densitat alta (HDL)-colesterol és un altre factor que predisponeu a l'arteriosclerosi.

Several clinical studies have observed that treatment of hypercholesterolemia with lipid lowering drugs, especially the statin family, reduces cardiovascular morbidity and

mortality; in addition, although the evidence is more limited, reducing triglycerides and increasing HDL-cholesterol also seems to be beneficial. The desired concentrations are lower than 100 mg/dl for LDL cholesterol, higher than 40 mg/dl for HDL cholesterol in men and 50 mg/dl in women, and lower than 150 mg/dl for triglycerides.

ABORDATGE INTERDISCIPLINARI DE LA MALALTIA CARDIOVASCULAR. RISC CARDIOVASCULAR GLOBAL

J. Rubiés-Prat
Universitat Autònoma de Barcelona

Les complicacions de la malaltia cardiovascular ateromatosa són una de les principals causes de mortalitat i d'incapacitat al món occidental. Des que l'any 1948 s'inicià l'estudi Framingham fins al moment present, és aclaparadora la quantitat de dades respecte dels factors de risc implicats en aquesta malaltia. Atès que molts d'aquests factors de risc són modificables, bé mitjançant canvis de l'estil de vida o bé amb fàrmacs, el càlcul o l'avaluació del risc cardiovascular ha esdevingut una eina clínica de primera magnitud pel desenvolupament d'estratègies individuals i col·lectives de prevenció de la malaltia.

Les primeres dades que relacionen els nivells de colesterol plasmàtic amb el risc de patir manifestacions clíniques de malaltia cardiovascular provenen de l'estudi Set Països, en el qual ja es va observar que la mortalitat per aquesta causa a les diferents poblacions estudiades guardava relació directa amb la xifra mitjana de colesterol plasmàtic. El primer estudi que va aportar dades que relacionaven el colesterol plasmàtic dels individus amb el risc de patir malaltia cardiovascular ateromatosa va ser l'estudi Framingham¹, fet que posteriorment ha estat corroborat per d'altres estudis epidemiològics, entre els quals s'hauria de destacar el MRFIT i, més recentment i en l'àmbit europeu, l'estudi PROCAM. En aquests i en molts d'altres estudis epidemiològics, el risc cardiovascular es relaciona amb el colesterol transportat per les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). D'altra banda, hi ha també acord unànime en tots els estudis epidemiològics en el fet que existeix una correlació inversa entre el colesterol transportat per les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) i el risc cardiovascular¹. Un aspecte extremament controvertit és la relació entre la concentració plasmàtica de triglicèrids i el risc cardiovascular. Encara que a la major part dels estudis epidemiològics aquesta relació és clara, quan es fa una anàlisi variada i, a causa principalment de la relació inversa entre els triglicèrids plasmàtics i la concentració de colesterol-HDL, els primers deixen de tenir valor pronòstic de risc. A més, l'estreta relació entre la triglicèridèmia i d'altres factors lipídics de risc, com ara la presència de les lipoproteïnes residuals al plasma, el predomini de partícules de LDL "petites i denses" al plasma, juntament a factors de risc no lipídics, com és el cas dels relacionats amb la trombogènesi i la síndrome metabòlica, fan que la "independència"

dels triglicèrids plasmàtics com a factor de risc no pugui establir-se de forma definitiva. Per aquestes raons, no és d'estranyar que el Panel III del *National Cholesterol Education Program*² reculli la hipertriglicèridèmia més aviat com a marcador de la presència d'altres factors de risc lipídics i no lipídics que com a factor de risc independent de la malaltia cardíaca coronària. Això seria vàlid per a les formes més comunes d'hipertriglicèridèmia, la familiar i l'esporàdica, però no per a la quilomicronèmia, que no s'associa a l'augment de risc cardiovascular ni, al contrari, per a la hiperlipidèmia familiar combinada, la disbetalipoproteïnèmia, ni per a les associades a la diabetis *mellitus* tipus 2, que són molt aterogèniques³.

Encara que s'hagin descrit més de dos-cents factors de risc per a la malaltia cardiovascular, només uns quants mostren un potent poder predictiu. Entre aquests darrers, s'inclouen els factors lipídics abans esmentats, als quals s'hauria d'afegir l'edat, el sexe masculí, la hipertensió arterial, la diabetis *mellitus* tipus 2 i el tabaquisme. No hem d'oblidar que un fet comú i de gran rellevància a tots els estudis epidemiològics és que la concurrència de més d'un factor de risc en un mateix individu no comporta un efecte merament additiu del risc sinó que el potencia de forma molt important (fig. 1).

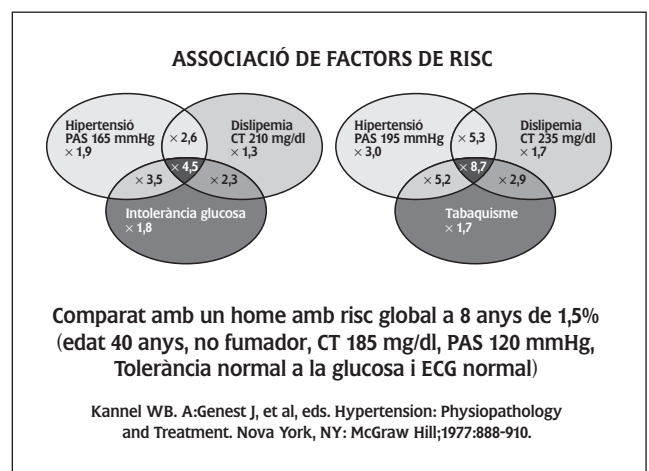


Figura 1. Efecte potenciador de l'associació de factors de risc cardiovascular.

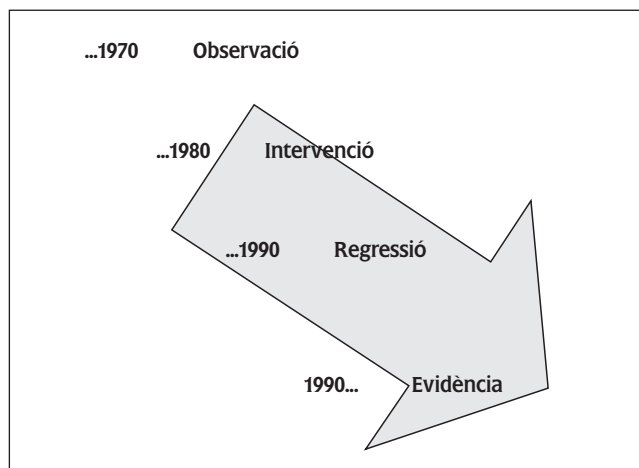


Figura 2. Evolució històrica de l'avaluació del risc cardiovascular.

A més dels grans estudis epidemiològics, s'ha abordat el problema de la prevenció cardiovascular amb diferents perspectives (fig. 2) i, en el moment actual, disposem dels d'intervenció amb evidències suficients que ens permeten el disseny d'estratègies útils de prevenció⁴. En aquest sentit, està plenament demostrat que la intervenció amb canvis en l'estil de vida i el tractament amb fàrmacs antihipertensius i hipocolesterolèmians, en pacients hipertensos i amb hipercolesterolèmia, té com a conseqüència el benefici clínic de disminuir la morbiditat per malaltia cardiovascular. Actualment hi ha evidències que les decisions terapèutiques no poden basar-se exclusivament en la disminució de les xifres de colesterol plasmàtic o de colesterol-LDL o de qualsevol de la resta dels paràmetres lipídics o lipoproteics, sinó que s'han de tenir en compte la concurrència o no en l'individu d'altres factors de risc. Una qüestió prèvia fa referència a la metodologia per mesurar el risc cardiovascular en general. La qualitativa consisteix en l'addició dels diferents factors definits prèviament, mitjançant la qual els individus poden ser qualificats com de risc lleu, moderat o alt. A banda d'això, amb els mètodes quantitius s'obté un valor numèric que correspon a la probabilitat de presentar un episodi cardiovascular en un determinat període de temps i que ha portat al concepte de risc cardiovascular global. En el càlcul d'aquest valor numèric es computen de manera diferenciada i dependent del seu pes específic cada un dels factors de risc. Aquest concepte és d'especial rellevància quan s'adreça a la població d'edat avançada, en la qual el nombre d'individus susceptibles de rebre tractament farmacològic podria ser molt elevat a causa de l'augment del risc absolut de patir episodis de malaltia cardiovascular o mort per la causa esmentada. Per aquestes raons, hi ha acord unànime que les decisions terapèutiques s'han de basar, a més de per les xifres de colesterol-LDL, en una avaluació o càlcul del risc cardiovascular global.

En els últims anys han proliferat les guies o recomanacions terapèutiques per avaluar el risc global. Les recomanacions més utilitzades mundialment són les del *National Cholesterol Education Program*², que es basen fonamentalment en el risc en la població de Framingham. Fa ja alguns anys va sorgir el terme de "paradoxa francesa" per reflectir el fet que, amb una elevada prevalença de factors de risc per malaltia cardiovascular, les taxes de morbiditat ajustades per a l'edat a França eren inferiors a les esperades. De manera semblant, en un estudi portat a terme a Itàlia fa també uns anys, s'observà que quan s'aplicava a la població italiana les taules de risc basades en les dades de l'estudi Framingham hi havia una sobreestimació del risc⁵. Per aquestes raons, entre d'altres, s'havia proposat a l'àmbit europeu la utilització de dades epidemiològiques generades en aquest continent, i es disposa des de fa anys de les troballes de l'estudi PROCAM, dut a terme a Alemanya⁶. Però aquesta solució tampoc no és satisfactòria, atès que el risc de presentar un episodi de malaltia cardiovascular és molt variable entre els diferents països, fins i tot en aquells en els quals la prevalença dels factors de risc és similar, fet que implica la necessitat de disposar d'estudis específics d'àmbit regional, com podrien ser, per exemple, els països riberencs de la Mediterrània, que presenten una prevalença de factors de risc i un estil de vida similar i que, d'altra banda, tenen unes taxes de morbiditat cardiovascular ajustades per a l'edat més baixes que els països del nord d'Europa⁷. En relació amb aquestes consideracions de tanta transcendència pràctica, disposem ara de la recent proposta del projecte SCORE, en el qual s'ha avaluat el risc cardiovascular global a diverses regions amb diferent prevalença dels factors de risc i de la incidència de malaltia cardiovascular i, en conseqüència, s'han confeccionat taules diferents, unes per ser utilitzades a les poblacions amb risc elevat i d'altres per a les de risc baix⁸. Tanmateix, una important limitació que en fa difícil l'ús a la pràctica clínica és que han estat calculades per a mortalitat per malaltia cardiovascular i no per a la seva incidència. També molt recentment el grup de l'estudi REGICOR ha calibrat i adequat l'equació de Framingham a les dades d'incidència de malaltia cardiovascular a les comarques de Girona⁹, amb la qual cosa disposem d'una eina per al càlcul del risc cardiovascular global al nostre medi. Si es confirmen les previsions, és d'esperar que en un futur proper hi hagi consens per introduir-la a la pràctica clínica al nostre país.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993;82:137-52.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program

- (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-21.
- Rubiés-Prat J, Pedro-Botet J. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular ¿Fin de la controversia? *Med Clin (Barc)* 2003;120:303-7.
 - LaRosa J, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
 - Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-70.
 - Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
 - Pyörälä K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur Heart J* 2000;21:348-50.
 - Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
 - Marrugat J, d'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Commun Health* 2003;57:634-8.

ABORDATGE INTERDISCIPLINARI DE LA MALALTIA CARDIOVASCULAR. RISC CARDIOVASCULAR GLOBAL

L'avaluació del risc cardiovascular és una eina molt important per desenvolupar estratègies individuals i col·lectives de prevenció de la malaltia cardiovascular ateromatosa. Encara que s'han descrit més de dos-cents factors de risc per a la malaltia cardiovascular, només uns quants mostren un potent poder predictiu; entre aquests s'hi inclouen factors lipídics (augment del colesterol transportat per les lipoproteïnes de baixa densitat o c-LDL, disminució del colesterol transportat per les lipoproteïnes d'alta densitat o c-HDL i la hipertrigliceridèmia associada a diverses situacions, com la hiperlipidèmia familiar combinada, la disbetilipoproteinèmia o diabetis *mellitus* tipus 2), l'edat, el sexe masculí, la hipertensió arterial, la diabetis *mellitus* tipus 2 i el tabaquisme. La concurrència de més d'un factor de risc en un mateix individu no comporta un efecte merament additiu, sinó que el potencia de forma molt important. En conseqüència, les decisions terapèutiques no poden basar-se exclusivament en la disminució de les xifres de colesterol plasmàtic o de c-LDL, sinó que s'ha de tenir en compte la concurrència o no en l'individu d'altres factors de risc.

Una qüestió prèvia fa referència a la metodologia per avaluar el risc cardiovascular global, ja que s'ha comprovat que les taules utilitzades en regions d'alta incidència de malaltia cardiovascular no són útils en zones de baixa incidència. El projecte SCORE intenta obviar aquest problema, en avaluar el risc en diverses regions amb diferent prevalença dels factors de risc i diferent incidència de malaltia cardiovascular. En el nostre país, el grup d'estudi REGICOR ha adequat l'equació de

Framingham a les dades d'incidència de malaltia cardiovascular de les comarques de Girona.

ENFOQUE INTERDISCIPLINARIO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL

La evaluación del riesgo cardiovascular es una herramienta muy importante para desarrollar estrategias individuales y colectivas de prevención de la enfermedad cardiovascular ateromatosa. Aunque se han descrito más de doscientos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, sólo unos pocos muestran un potente poder predictivo; entre éstos se incluyen factores lipídicos (aumento del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad o c-LDL, disminución del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad o c-HDL y la hipertrigliceridemia asociada a diversas situaciones como la hiperlipidemia familiar combinada, disbetilipoproteinemia o diabetes mellitus tipo 2), la edad, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y el tabaquismo. La concurrencia de más de un factor de riesgo en un mismo individuo no comporta un efecto meramente aditivo, sino que lo potencia de forma muy importante. En consecuencia, las decisiones terapéuticas no pueden basarse exclusivamente en la disminución de las cifras de colesterol plasmático o de c-LDL, sino que se ha de tener en cuenta la concurrencia o no en el individuo de los demás factores de riesgo.

Una cuestión previa hace referencia a la metodología para evaluar el riesgo cardiovascular global, ya que se ha comprobado que las tablas utilizadas en regiones de alta incidencia de enfermedad cardiovascular no son útiles en zonas de baja incidencia. El proyecto SCORE intenta obviar este problema, al evaluar el riesgo en distintas regiones con diferente prevalencia de los factores de riesgo y distinta incidencia de enfermedad cardiovascular. En nuestro país, el grupo de estudio REGICOR ha adecuado la ecuación de Framingham a los datos de incidencia de enfermedad cardiovascular de las comarcas de Girona.

INTERDISCIPLINARY APPROACH IN CARDIOVASCULAR DISEASE. GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK

Evaluation of cardiovascular risk is a very important tool to develop individual and collective strategies to prevent atheromatous cardiovascular disease. Although more than 200 risk factors for cardiovascular disease have been

described, only a few show strong predictive value; among these are lipid factors [increased low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, reduced high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol and hypertriglyceridemia associated with diverse factors such as familial combined hyperlipidemia, dysbetalipoproteinemia, and type 2 diabetes mellitus), age, male sex, hypertension, type 2 diabetes mellitus, and smoking. The co-occurrence of more than one risk factor in the same individual does not carry a merely additive effect, but substantially increases the risk. Consequently, therapeutic decisions cannot be based exclusively on reduction of plasma cholesterol or LDL-cholesterol levels but must take into

account the co-occurrence or otherwise of other risk factors in the same individual.

A prior question refers to the methodology used to evaluate global cardiovascular risk, since it has been confirmed that the tables used in regions with a high incidence of cardiovascular disease are not useful in areas where the incidence is low. The SCORE project aims to overcome this problem by evaluating the risk in diverse regions with a distinct prevalence of risk factors and distinct incidence of cardiovascular disease. In Spain, the REGICOR study group have adapted the Framingham equation to data on the incidence of cardiovascular disease in the regions of Girona.

LA NUTRICIÓ COM ELEMENT BÀSIC DE LA PREVENCIÓ CARDIOVASCULAR. NOUS CONCEPTES

Rosa Solà Alberich

Catedràtica de Medicina. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Sant Joan. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus. Universitat Rovira i Virgili

El metge savi no cura amb medicaments mentre ho pugui fer amb una alimentació adequada (Maimonides; 1135-1204)

L'arteriosclerosi, substrat anatòmic de la malaltia coronària, es produeix per la interacció dels factors ambientals, com l'alimentació, i hereditaris. Alguns dels factors de risc que predisposen a l'arteriosclerosi, com la hipercolesterolèmia, la hipertensió arterial, el tabaquisme i la diabetis, entre d'altres, són modificables.

L'observació de la baixa mortalitat cardiovascular en els habitants de països de l'àrea mediterrània va provocar un interès per l'estudi dels seus hàbits alimentaris. Per primera vegada en 1948, va interessar, especialment, la descripció de l'alimentació mediterrània que es feia a Creta i es va descriure en 1995 (Willett; 1995). De totes formes, es va constatar que hi ha diferents alimentacions mediterrànies, i que en algunes cultures com les del nord d'Àfrica se segueixen hàbits alimentaris diferents dels que podríem anomenar clàssics.

Les conclusions a què es va arribar han permès definir un model alimentari compatible amb una bona salut, basat en un alt consum d'aliments vegetals (verdures, llegums, fruita i fruits secs) i peix, i en una baixa aportació de greix d'origen animal (inclosos els làctics rics en greix), i d'aliments elaborats rics en sucres simples. En les poblacions mediterrànies, la utilització d'oli d'oliva com a greix culinari principal, i el consum de vi amb moderació, són hàbits saludables.

A banda de l'efecte que l'alimentació té sobre els lípids del plasma, darrerament s'ha descrit la relació directa del tipus d'alimentació en la prevenció cardiovascular. Donen suport a aquesta afirmació diversos treballs de prevenció secundària que s'han publicat fa poc, d'entre els quals mereixen especial atenció l'estudi de l'Índia, l'estudi GISSI, l'estudi del cor de Lyon (de Lorgeril, 1999) i l'estudi de la dieta indo-mediterrània (Singh, 2002).

A més de la limitació de la ingesta de greix total i de tipus saturat, la modificació nutricional més destacada ha estat l'aportació d'àcids grassos poliinsaturats de la família n o omega 3, tant els de cadena curta d'origen vegetal (àcid (linolènic) com els de cadena llarga procedents del peix. L'eficàcia preventiva de la dieta ha estat molt important. En particular, en l'estudi de Lyon en el grup d'individus que seguien una dieta de tipus mediterrani es va advertir una major reducció del risc coronari

que la que s'obté en el tractament amb fàrmacs hipolipemiants, com les estatines (de Lorgeril, 1999). A més, en aquest estudi no es van observar diferències en els nivells dels lípids plasmàtics entre el grup que seguia la dieta de tipus mediterrani i el grup de pacients amb dieta control (corresponent a una dieta de tipus STEP 1 del panell d'experts americans) (de Lorgeril, 1999).

Malgrat que el paradigma en prevenció cardiovascular és la reducció del colesterol, diversos estudis de cohorts i alguns estudis clínics d'intervenció dietètica en individus d'alt risc suggereixen que l'aplicació d'una dieta saludable es pot obtenir una prevenció eficaç sense que s'observin canvis en les xifres dels nivells de colesterol plasmàtics. Els beneficis de l'alimentació es produeixen al marge dels seus efectes lipídics, i actuen sobre el control d'altres factors que intervenen en l'aparició de les malalties cardiovasculars, com la pressió arterial, l'estrés oxidatiu, la sensibilitat a la insulina, l'homocisteïna plasmàtica, la disfunció endotelial, la inflamació, els factors procoagulants, el ritme cardíac, la fibrinolisi...

De forma progressiva, s'han descrit recomanacions alimentàries i de l'estil de vida, i la tendència actual és tractar d'influir favorablement sobre el risc cardiovascular amb la modificació dels hàbits (Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de cardiologia y Sociedad Española de arteriosclerosi, 2000; Executive Summary of the Third National Cholesterol Education Program (NCEP),2001); International Atherosclerosis Society, 2003). Evidentment, l'abstenció tabàquica forma part de les recomanacions per reduir el nivell de risc cardiovascular. També es recomana realitzar una activitat física regular i adequar l'aport d'energia que permeti mantenir el pes ideal.

Les recomanacions es resumeixen a la Taula I.

L'eficàcia del canvi d'estil de vida, en especial de la dieta, i de la pèrdua de pes (en persones amb sobrepès o obesitat), ha estat avaluada en diferents estudis en relació al perfil lipídic. Els canvis favorables que s'aconsegueixen en el colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) consisteixen en una reducció mitjana de 2 mg/dL per cada disminució de l'1 % d'energia procedent dels àcids grassos saturats, per cada reducció de 100 mg per dia de colesterol de la dieta, per cada 1 g de fibra soluble addicionat a la dieta o per cada 2 kg de pes perdut. S'ha descrit que un portafoli alimentari que inclogui

TAULA I
Canvis de l'estil de vida favorables a la reducció del risc cardiovascular

<p>1. Adopció d'hàbits alimentaris saludables</p> <p>1.1. Per reduir els nivells plasmàtics de colesterol de les LDL</p> <ul style="list-style-type: none">• Reducció del consum d'àcids grassos saturats (< 7% de l'energia), àcids grassos de tipus <i>trans</i> i colesterol (< 200 mg/dia). <p>1.2. Per optimitzar la reducció dels nivells plasmàtics de colesterol de les LDL</p> <ul style="list-style-type: none">• Incrementar el consum de fibra alimentària de tipus soluble (10 a 25 g al dia) i de fitosterols (2 g diaris de esterols i estanols). <p>1.3. Altres recomanacions per l'àrea de Catalunya</p> <ul style="list-style-type: none">• Augment de carbohidrats complexos, fruites, verdures i hortalisses• Increment del consum de peix• Reducció de la brioixeria <p>2. Recuperació del pes ideal</p> <p>3. Pràctica d'activitat física regular</p> <p>4. Deixar de fumar, si és el cas</p>
--

menys del 7 % de l'energia com greix saturat, menys de 200 mg/dia de colesterol, 10 g de fibra soluble, una pèrdua ponderal de 5 kg, a més de la ingesta abundant de proteïna de soja i fitoesterols, pot aconseguir una reducció del colesterol de les LDL d'un 30 %, similar a la reducció obtinguda amb dosis mitjanes de fàrmacs hipolipemians, del tipus de les estatines (Jenkins, 2003).

Tot i que molts treballs s'adrecen a tractar d'identificar els gens responsables de la resposta al consum de diferents aliments, de moment la variabilitat individual impedeix predir l'efecte de l'alimentació en persones concretes. És per això que el benefici de l'alimentació saludable s'aconsegueix actuant globalment sobre la població.

Els nous estudis en l'àmbit de l'alimentació permeten un major coneixement dels efectes d'aliments concrets i l'agrupació dels diversos grups d'aliments configurant un model o patró de consum saludable. Al mateix temps, cal conèixer millor la composició dels aliments i dels productes que adquirim, per tal de veure quins nutrients consumim.

En un futur proper s'estendrà la disposició de productes que incorporaran ingredients bioactius (estanols o esterols presentats en productes làctics o margarines (Ostlund; 2004) o àcids grassos omega 3 en llets...). Alguns d'aquests productes poden ser anomenats com funcionals al demostrar la seva eficàcia en la reducció de lípids del plasma (el consum de margarina o productes làctics rics en estanols o l'aport de fibra soluble).

La modificació dels nostres hàbits alimentaris requereix saber escollir els aliments i plats saludables, i evitar els que no ho són. En essència, cal estimular el consum d'uns aliments i evitar-ne radicalment d'altres. A més, el seguiment d'una alimentació saludable es més fàcil si es disposen de dades del nostre entorn. Recentment, els resultats de l'enquesta d'alimentació i nutrició 2002-2003 del Departament de Sanitat i Seguretat Social han permès conèixer el model alimentari de la població catalana. La identificació de dèficits del consum d'aliments saludables (per exemple el baix consum de fruites i hortalisses, particularment en els més joves) permet prendre

mesures pel foment d'aquest tipus d'aliments. O en el cas contrari, davant de l'alt consum d'un producte menys saludable impulsar la seva disminució.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

De Lorgeril M., Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85

Enquesta d'alimentació i nutrició 2002-2003. Programa d'Alimentació i Nutrició de la Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat Generalitat de Catalunya.

Executive Summary of the Third National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.

International Atherosclerosis Society. Guías clínicas armonizadas para la prevención de la enfermedad vascular aterosclerótica. Ed. (versión española) Sociedad Española de Arteriosclerosis. Barcelona: Medical Trens, 2003

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulker DA, Wong JA, de Souza R, et al. Effects of a dietary Portfolio of Cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and c-reactive protein. *JAMA* 2003; 290: 502-51

Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de cardiología y Sociedad Española de arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000; 12: 125-52

Ostlund RE. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 37-41

Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial 2002; 360:1455-61

Willett W, Sacks F, Trichopoulou A et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nut* 1995; 61(suppl):1402S-1406S

LA NUTRICIÓ COM ELEMENT BÀSIC DE LA PREVENCIÓ CARDIOVASCULAR. NOUS CONCEPTES

L'arteriosclerosi es produeix per la interacció de factors ambientals, com l'alimentació, i hereditaris. L'observació de la baixa mortalitat cardiovascular en els habitants de països de l'àrea mediterrània va provocar un interès per l'estudi dels seus hàbits alimentaris. Es va arribar a la conclusió que el model alimentari compatible amb una bona salut es basa en un alt consum d'aliments vegetals i peix, i en una baixa aportació de greix d'origen animal i d'aliments elaborats rics en sucres simples; a més, la utilització d'oli d'oliva com a greix culinari principal i el consum de vi amb moderació es consideren hàbits saludables.

Diversos estudis han descrit la relació directa del tipus d'alimentació en la prevenció cardiovascular. En un d'ells, el de Lyon, es va comprovar, en el grup que seguia una dieta de tipus mediterrani, una major reducció del risc coronari que l'obtinguda amb fàrmacs hipolipemians, sense trobar diferències en el nivell dels lípids plasmàtics.

Els canvis de l'estil de vida que afavoreixen la reducció del risc cardiovascular són: l'adopció d'hàbits alimentaris saludables, la recuperació del pes ideal, la pràctica

d'exercici físic regular i l'abandonament, en el seu cas, de l'hàbit tabàquic.

Encara que hi ha treballs que tracten d'identificar gens responsables de la resposta al consum de diferents aliments, la variabilitat individual impedeix predir l'efecte de l'alimentació en persones concretes. En un futur augmentarà la disponibilitat d'aliments que incorporaran ingredients bioactius (esterols en margarines, àcids grassos omega 3 a la llet, per exemple), que han demostrat la seva eficàcia per reduir els lípids del plasma.

LA NUTRICIÓN COMO ELEMENTO BÁSICO DE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR. NUEVOS CONCEPTOS

La arteriosclerosis se produce por la interacción de factores ambientales, como la alimentación y hereditarios. La observación de la baja mortalidad cardiovascular en los habitantes de países del área mediterránea provocó un interés por el estudio de sus hábitos alimentarios. Se llegó a la conclusión que el modelo alimentario compatible con una buena salud se basa en un alto consumo de alimentos vegetales y pescado y en una baja aportación de grasa de origen animal y de alimentos elaborados ricos en azúcares simples; además, la utilización de aceite de oliva como grasa culinaria principal y el consumo de vino con moderación se consideran hábitos saludables.

Varios estudios han descrito la relación directa del tipo de alimentación en la prevención cardiovascular. En uno de ellos, el de Lyon, se comprobó, en el grupo que seguía una dieta de tipo mediterráneo, una mayor reducción del riesgo coronario que el obtenido con fármacos hipolipemiantes, sin encontrar diferencias en el nivel de los lípidos plasmáticos.

Los cambios del estilo de vida que favorecen la reducción del riesgo cardiovascular son: adopción de hábitos alimentarios saludables, recuperación del peso ideal, práctica de ejercicio físico regular y abandono, en su caso, del hábito tabáquico.

Aunque hay trabajos que tratan de identificar genes responsables de la respuesta al consumo de diferentes

alimentos, la variabilidad individual impide predecir el efecto de la alimentación en personas concretas. En un futuro aumentará la disponibilidad de alimentos que incorporarán ingredientes bioactivos (esteroles en margarinas, ácidos grasos omega 3 en la leche, por ejemplo), que han demostrado su eficacia en reducir los lípidos del plasma. .

NUTRITION AS A BASIC ELEMENT IN CARDIOVASCULAR PREVENTION. NEW CONCEPTS

Arteriosclerosis is produced by the interaction of environmental factors such as diet and hereditary factors. The observation of low cardiovascular mortality in the inhabitants of Mediterranean countries stimulated interest in studying their diets. It was concluded that a healthy diet is based on high consumption of vegetables and fish and low consumption of animal fats and foods rich in simple sugars; moreover, the use of olive oil as the main fat used in cooking and moderate wine consumption are also considered healthy.

Several studies have described the direct link between diet and cardiovascular prevention. One of these, the Lyon study, found a greater reduction in coronary risk in the group that followed a Mediterranean-type diet than in the group that took lipid-lowering drugs, with no differences in plasma lipid levels.

The changes in lifestyle that favor a reduction of cardiovascular risk are adopting a healthy diet, achieving ideal weight, regular physical exercise and, if necessary, giving up smoking.

Although there are studies that aim to identify genes that determine the response to consumption of different foods, the effect of diet on specific individuals cannot be predicted because of individual variability. In the future, we will see an increased availability of foods that incorporate bioactive ingredients (sterol-enriched margarine, omega-3 fatty acids in milk, for example), which have been demonstrated to be effective in reducing plasma lipid levels.

NOVETATS FARMACOLÒGIQUES PER AL TRACTAMENT DE LES DISLIPÈMIES

Joan Pedro-Botet
Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona

Els fàrmacs hipolipemians modifiquen la concentració plasmàtica de les lipoproteïnes mitjançant diversos mecanismes d'acció: modificant la síntesi intrahepatocitària, alterant el seu metabolisme intravascular o incrementant la seva eliminació. Des d'un punt de vista pràctic, disposem de quatre grups de fàrmacs per al tractament de les dislipèmies: les resines d'intercanvi iònic, els inhibidors de l'absorció intestinal de colesterol, els fibrats i els inhibidors de la HMG-CoA reductasa o estatines. L'àcid nicotínic és de difícil maneig i ha de reservar-se per a casos especials, i el paper del probucol és en l'actualitat pràcticament nul.

En el camp dels fibrats, en els quals s'inclouen diversos fàrmacs derivats tots ells de l'àcid clor-fenoxi-isobutíric, són en l'actualitat el fenofibrat, el bezafibrat i el gemfibrozil els més utilitzats. La principal novetat ha estat el descobriment dels receptors cel·lulars, factors de transcripció, PPAR α . En aquest sentit, els efectes dels fibrats són deguts a l'activació d'aquests factors de transcripció, que actuen estimulants o inhibint diversos gens. Activen el gen de lipoproteïn lipasa (LPL), apoproteïna A-I i apoproteïna A-II, i inhibeixen el d'apoproteïna C-III. Tot això comporta un efecte beneficiós sobre el perfil lipídic. També controlen gens que participen en la betaoxidació dels àcids grassos.

Una de les grans novetats en l'arsenal terapèutic per al tractament de les dislipèmies ha estat el desenvolupament dels inhibidors selectius de l'absorció del colesterol. L'ezetimiba, primer fàrmac d'aquesta nova classe de drogues hipolipemians, és un inhibidor de l'absorció intestinal del colesterol biliar i dietètic que no afecta l'absorció de triglicèrids, àcids grassos, àcids biliars i vitamines liposolubles, a diferència del que succeeix amb els inhibidors de la lipasa pancreàtica i les resines. Es localitza en la superfície de l'enteròcit, on recentment s'ha demostrat que inhibeix un transportador específic de colesterol, la proteïna NPC1L1. També s'ha descrit que un altre mecanisme potencial pel qual ezetimiba trencaria l'heterocomplex anexina 2-caveolina 1, que regula el transport intestinal del colesterol, però exclusivament en individus hipercolesterolèmics.

L'ezetimiba no té efectes significatius sobre l'activitat dels principals enzims metabolitzadors de fàrmacs, i el seu potencial de produir interaccions farmacològiques que afectin a substrats del citocrom P450 és baixa. El perfil de tolerabilitat d'ezetimiba en monoteràpia és similar al del placebo, i el d'e-

zetimiba més estatina és similar al de la estatina sola. En aquest sentit, no s'han descrit interaccions farmacocinètiques ezetimiba-estatina de rellevància clínica.

La principal indicació d'ezetimiba, associada a estatines, és el tractament d'hipercolesterolèmies pures (fenotip IIa). La dosi recomanada d'ezetimiba és 10 mg una vegada al dia. D'aquesta forma, l'ezetimiba aconsegueix disminucions en les concentracions de colesterol total d'un 15%, d'un 18-21% en cLDL, d'un 7% en triglicèrids i incrementa l'HDL un 2%. Podríem dir que el fet de doblar la dosi d'una estatina de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 40 mg i de 40 mg a 80 mg comporta un increment del 18% en el seu efecte reductor del colesterol LDL. Si coadministrem 10 mg d'ezetimiba amb la dosi de 10 mg d'estatina, assolim el mateix efecte hipolipemiant del 18% addicional. Pot prendre's en qualsevol moment del dia, amb o sense aliments, i no és recomanable la seva utilització en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu.

En el camp de les estatines els avenços científics han estat nombrosos i importants. Si bé en el passat la major part d'estudis amb estatines s'havien centrat en el seu efecte hipocolesterolemiant i específicament de reducció de cLDL, l'experiència dels grans estudis d'intervenció ha posat en rellevància també el seu efecte en les altres fraccions lipoproteïques. En els últims anys s'ha descrit que les estatines tenen altres efectes que no estan directament relacionades amb les seves propietats hipolipemians. Entre aquests, cal destacar els seus efectes sobre el to vascular i la impermeabilitat de l'endoteli, els canvis en l'anatomia de les lesions ateromatoses i de la paret vascular que aconsegueixen l'estabilització de la placa i la prevenció de la trombosi, efectes antiinflamatoris, antioxidants i anticoagulants.

A més dels avenços assolits en el camp de la proteòmica, disposem en l'actualitat de novetats farmacològiques pròpiament dites dins de la família de les estatines. Si bé en l'actualitat hi ha cinc estatines –lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina i atorvastatina–, totes elles amb propietats farmacocinètiques diferents, en un futur immediat disposarem d'una nova estatina, la rosuvastatina. Es tracta d'un potent inhibidor de l'enzim HMG-CoA reductasa amb una important selectivitat tissular, òptima farmacocinètica, òptim impacte sobre el perfil lipoproteic i baix potencial d'interaccions fàrmac-fàrmac. Concretament, la seva potència és vuit vegades la de la pravastatina, és una estatina poc lipofílica amb

una biodisponibilitat propera al 20 %. A les dosis de 10, 20 i 40 mg redueix el colesterol LDL un 46 %, un 52 % i un 55 % respectivament, reduccions significativament superiors a les obtingudes per les altres estatines a igualtat de dosis. Això explica que en els estudis que disposem en l'actualitat, en la utilització d'aquesta estatina, assoliríem un major percentatge de pacients en objectius terapèutics. El perfil de seguretat de la rosuvastatina és similar al de les altres estatines i, per tant, amb una relació d'incidència d'efectes adversos, principalment augment de transaminases i de CPK/percentatge de reducció de colesterol LDL, molt més favorable.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
- Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl.E):6-10.
- Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:67-76.
- Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292:1160-4.
- Jialal I, Kappagoda T. Therapy and clinical trials: ezetimibe. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:643-6.
- Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol* 2004;93:641-3.
- Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther* 2003;25:2822-35.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003;19:689-98.
- Scott LJ, Curran MP, Figgitt DP. Rosuvastatin: a review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:117-38.
- Smart EJ, de Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *PNAS* 2004;101:3450-5.
- Stael B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
- Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:561-74.

NOVETATS FARMACOLÒGICS PER AL TRACTAMENT DE LES DISLIPÈMIES

Els fàrmacs hipolipemians modifiquen la concentració plasmàtica de les lipoproteïnes per mitjà de diversos mecanismes d'acció: modifiquen la síntesi intrahepatocitària, alteren el seu metabolisme intravascular o incrementen la seva eliminació. Es disposa de quatre grups de fàrmacs: resines d'intercanvi iònic, els inhibidors de l'absorció intestinal del colesterol, els fibrats i els inhibidors de la HMG-CoA reductasa o estatines. La novetat més rellevant en el camp dels fibrats (fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil) ha estat el descobriment dels receptors cel·lulars (factors de

transcripció) PPAR- α ; aquests factors inhibeixen o estimulen diversos gens implicats en el perfil lipídic. L'ezetimiba ha estat el primer fàrmac desenvolupat en el grup dels inhibidors selectius de l'absorció de colesterol; el seu perfil de tolerabilitat és similar al del placebo i no presenta interaccions significatives amb les estatines. La seva principal indicació, associada a les estatines, és el tractament d'hipercolesterolemies pures, a dosis de 10 mg una vegada al dia, fet amb el qual s'aconsegueix disminuir la concentració de colesterol transportat per les lipoproteïnes de baixa densitat (c-LDL) en un 18-21%, efecte similar al que s'aconseguiria doblant la dosi d'estatina.

Quant a les estatines, en els últims anys s'ha comprovat que, a part de l'efecte hipolipemiant, en posseeixen d'altres: efectes sobre el to vascular i la impermeabilitat de l'endoteli; canvis en l'anatomia de la lesió ateromatosa i de la paret vascular que resulta en l'estabilització de la placa i la prevenció de la trombosi; efectes antiinflamatoris; efectes antioxidants, i anticoagulants. En un futur immediat, es disposarà d'una nova estatina, la rosuvastatina, vuit vegades més potent que la pravastatina, amb un perfil de seguretat similar al de les altres estatines.

NOVEDADES FARMACOLÒGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Los fármacos hipolipemiantes modifican la concentración plasmática de las lipoproteínas mediante diversos mecanismos de acción: modificando la síntesis intrahepatocitaria, alterando su metabolismo intravascular o incrementando su eliminación. Se dispone de cuatro grupos de fármacos: resinas de intercambio iónico, los inhibidores de la absorción intestinal del colesterol, los fibratos y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas.

La novedad más relevante en el campo de los fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil) ha sido el descubrimiento de los receptores celulares (factores de transcripción) PPAR- α ; estos factores inhiben o estimulan diversos genes implicados en el perfil lipídico. La ezetimiba ha sido el primer fármaco desarrollado en el grupo de los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol; su perfil de tolerabilidad es similar al del placebo y no presenta interacciones significativas con las estatinas. Su principal indicación, asociada a estatinas, es el tratamiento de hipercolesterolemias puras, a dosis de 10 mg una vez al día, con lo que se consigue disminuir la concentración de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en un 18-21%,

efecto similar al que se conseguiría doblando la dosis de estatina.

En cuanto a las estatinas, en los últimos años se ha comprobado que, aparte del efecto hipolipemiente, poseen otros: efectos sobre el tono vascular y la impermeabilidad del endotelio; cambios en la anatomía de la lesión ateromatosa y de la pared vascular que resulta en la estabilización de la placa y la prevención de la trombosis; efectos antiinflamatorios; efectos antioxidantes, y anticoagulantes.

En un futuro inmediato, se dispondrá de una nueva estatina, la rosuvastatina, ocho veces más potente que la pravastatina con un perfil de seguridad similar al de las otras estatinas.

PHARMACOLOGICAL ADVANCES IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA

Lipid lowering drugs modify plasma lipoprotein concentrations through several mechanisms of action: by modifying intrahepatocyte synthesis of lipoproteins, altering their intravascular metabolism or increasing their elimination. Four groups of drugs are available: ion exchange resins, cholesterol absorption inhibitors, fibrates, and HMG-CoA reductase inhibitors or statins.

The most important advance in the field of fibrates (fenofibrate, bezafibrate gemfibrozil) has been the discovery of cellular receptors (transcription factors), peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α); these factors inhibit or stimulate several genes involved in lipid profile.

Ezitimibe was the first drug developed in the group of selective cholesterol absorption inhibitors; its tolerability profile is similar to that of placebo, and it has no significant interactions with statins. Its main indication, associated with statins, is the treatment of pure hypercholesterolemias at a dose of 10 mg once daily, which reduces low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol concentrations by 18-21%, an effect similar to that which would be achieved by doubling the dose of statin. In the last few years statins have been confirmed to have other effects in addition to their lipid-lowering effect, namely: effects on vascular tone and endothelium impermeability, changes in the anatomy of the atheromatous lesion and the vascular wall that result in stabilization of the plaque and prevention of thrombosis, and antiinflammatory, antioxidant, and anticoagulant effects.

In the immediate future a new statin, rosuvastatin, will become available. This drug is eight times more potent than pravastatin while its safety profile is similar to that of other statins.

Acte Acadèmic

HOMENATGE AL DOCTOR DAVID CARDÚS

Dimarts, 15 de juliol de 2003
A les 19,30 hores.

— L'Honorable Sr. Xavier Pomés, conseller de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya obre l'acte amb les següents paraules:

Déu-vos-guard, bona tarda a tothom, ara iniciarem el solemne acte acadèmic d'homenatge al doctor David Cardús i Pascual, en aquesta seu de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. En primer lloc, té la paraula el doctor Jacint Corbella, vicepresident de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Text de la intervenció del Dr. Corbella a la pàgina 71

— El conseller Pomés dóna la paraula al senyor Joaquim Llimona i Balcells, secretari de Relacions exteriors del Departament de Presidència de la Generalitat de Catalunya.

Joaquim Llimona:

Honorable conseller, senyor president de la Reial Acadèmia, senyor president de l'Institut d'Estudis Catalans, estimada Francesca Cardús, benivolgudes amigues i benivolguts amics.

M'honora i m'entristeix participar en aquest acte. M'honora perquè suposa recordar la tornada de David Cardús, un científic d'enorme vàlua, una persona que en cap moment va deixar de portar Catalunya al seu cor i a les seves responsabilitats, lluny o prop de la pàtria sempre ho va exercir.

M'entristeix que David Cardús ens ha deixat. Jo era a Washington quan em vaig assabentar de la notícia del seu traspàs i els puc assegurar que em va colpir personalment.

La personalitat de David Cardús era extraordinàriament rica i complexa. No és només un científic, i per suposat que ho era, i d'una enorme vàlua. No és només un patriota, i per suposat que ho era, i d'enorme convenciment.

No era només un docent, i per suposat d'una enorme capacitat de convenciment.

Ho era tot alhora. Era un docent. Era un patriota. Era un científic. I això en torn a un doble fil conductor: la seva família, amb la Francesca al seu costat i els seus fills, i el seu país, Catalunya, i també el seu país d'adopció, Estats Units.

Estimava profundament el nostre país, i alhora estimava profundament al país que el va acollir i que el va permetre desenvolupar la seva carrera professional.

Jo el vaig tractar bàsicament en la vessant de patriota català, en la vessant de mobilitzador i dinamitzador de la presència del nostre país als Estats Units.

Però permetim-me que els hi expliqui una anècdota de la seva vessant de científic. D'una de les múltiples reunions que fèiem d'un grup de treball que teníem entorn al consell assessor de les comunitats catalanes, vam anar a dinar i aleshores li vaig preguntar, des de la meua profunda ignorància d'aquests temes, que m'expliqués els forats negres de l'univers i la dimensió de l'univers. I vam tenir un dinar apassionant, que vaig entendre el que vaig poder entendre, perquè els confesso que soc un home de lletres. He estudiat Dret, i per tant les ciències em són a vegades difícils d'entendre. Però en tot cas la seva gran capacitat de fer entendre les coses ens va permetre, com a mínim, penetrar una mica en els misteris que ell coneixia tant bé i que tenia aquesta capacitat per explicar.

Ell va tenir, com us deia, una dedicació especial a Catalunya. Es va dedicar en cos i ànima a promoure Catalunya, la imatge del nostre país, de la nostra cultura, les nostres empreses, les nostres universitats, les nostres idees, als estats Units.

I ho va fer sempre amb una perspectiva que és comú i sovint coincideix amb el que fa la majoria de catalans que viuen a fora del nostre país, que és explicar i estimar Catalunya des del respecte i l'estima al país i a la ciutat que ens acull. Ho va fer implicant Catalunya amb els Estats Units, explicant el que era Catalunya als Estats Units, i també explicant el que eren els Estats Units a Catalunya.

Va fundar a l'any 1979 "l'American Institute for Catalan Studies", i més recentment va promoure una federació, a l'any 1999. Una federació de totes les entitats catalanes que hi havia als Estats Units.

Les seves iniciatives de promoció de Catalunya als estats Units depassarien llargues hores d'explicació. Però recentment va aconseguir, per exemple, que diversos estats de la Unió proclamessin l'onze de setembre com una diada distingida, amb referència precisament a l'11 de setembre, naturalment abans del 2001, com a diada distingida en referència a la Diada Nacional de Catalunya. I això era prova del seu convenciment i la seva capacitat d'arribar a les

institucions americanes de Texas i d'altres estats, i explicar-los-hi el que el nostre país és, cosa que no sempre és fàcil.

Jo vaig tenir l'oportunitat de treballar amb ell en el consell de les comunitats catalanes i en els grups de treball en els quals sempre des del govern vam procurar que ell hi fos present. I podria destacar moltes qualitats, però en destacare quatre.

Autoritat. David Cardús tenia autoritat moral. Parlava sempre amb la veu baixa i es feia escoltar. Quan ell prenia la paraula la resta de la gent escoltava, tant si parlava poc com si parlava molt. Escoltava perquè el que deia ho deia des d'una posició emparada per la seva trajectòria i pels seus coneixements. Per tant, tenia autoritat.

Tenia entusiasme. Tenia una gran capacitat d'entusiasme que es reflectia amb els ulls, amb la seva mirada. Un entusiasme que el transmetia quan parlava de la NASA i de la lluna i també quan et parlava d'una proposta d'ensenyament als infants, de l'ensenyament del català als infants per evitar que els fills de les noves generacions perdin el coneixement de la nostra llengua.

Tots els terrenys li mostraven confiança. Tenia, com he dit abans, pedagogia. Tenia la capacitat de fer entendre coses difícils, i tenia generositat, és a dir, tenia la capacitat de compartir les seves idees i els seus projectes. Per això la Generalitat l'ha honorat en diverses ocasions, entre altres amb la Creu de Sant Jordi.

La seva memòria queda, i la seva enorme tasca que el vicepresident de l'Acadèmia ha glossat com a científic en el terreny de la medicina i en terrenys veïns als de la medicina. En el terreny de la presència catalana als Estats Units, la seva memòria queda en les institucions que ell ha contribuït a bastir i amb tota una sèrie de gent que participa també del seu projecte i del seu entusiasme.

Per tant, per tot això, jo us puc dir que el trobaré a faltar. Moltes gràcies.

— El conseller Pomés: a continuació té la paraula Jordi Sans Sabrafen, president de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Jordi Sans:

El doctor Jordi Sans i Sabrafen, president de l'Acadèmia explica la importància que té per a la institució haver estat escollida com a seu per a la celebració d'aquest acte que honora la persona i l'obra del doctor David Cardús.

En remarca la seva profunda catalanitat, la dedicació al país ja des dels anys de l'exili familiar a França, al final de la guerra. Després la seva vocació d'obertura ideològica i geogràfica, per fora del clos tancat del pensament de l'Espanya dels anys cinquanta, des de les seves estades breus a París i Nova Zelanda fins a l'arribada i arrelament llarg als Estats Units, on va fer una tasca científica de primer ordre en la seva especialitat, el

que l'ha convertit en un personatge important dins de l'estudi de la medicina de l'espai.

— El conseller Pomés: Ara a continuació seguim amb aquest acte d'homenatge al doctor David Cardús. Donarem la paraula a un seguit de persones a títol personal, que han sigut amics i en algun cas familiars, que han tingut relació amb el doctor David Cardús. En primer lloc dono la paraula al senyor Enric Domingo Ribas, nebot del doctor David Cardús.

Enric Domingo Ribas:

Bona tarda a tothom. No voldria posar-me a discursar sense agrair de tot cor a les institucions que promouen aquest acte, i molt i molt especialment a l'esposa del professor David Cardús, l'oportunitat de poder col·laborar en aquest esdeveniment, per alguns de caire científic, per altres de caire humanista, per altres de caire polític, i per a mi en certesa totalment personal.

Com molts però no tots saben, soc nebot del "tiet" David i alumne del mestre Cardús. I dic mestre i no professor, doncs el títol de professor el donen les institucions i el de mestre el dona la vida, la dedicació a la docència, la preocupació pels teus alumnes i el record que en ells per sempre ha de romandre.

Com persona que va conèixer un període difícil de la seva vida amb la família Cardús, no puc deixar d'esmentar imatges del passat, que com raigs de nostàlgia brollen impetuosa-ment del meu cor. Són com llampecs, intensos però molt breus, que reflecteixen la dolença causada per l'enyorament de la persona estimada.

Recordo una casa a Cindywood, també la meua casa perquè així m'ho va fer sentir la família Cardús. I tant era com casa meua, que va ésser la primera llar on va dormir, menjar, plorar i fer altres coses la meua filla gran.

Recordo una cambra d'aquella casa que mai no havia estat tant desordenada fins que jo la vaig ocupar.

Recordo les meditacions, sovint molt profundes, del "tiet" assegut amb les parpelles closes després de sopar.

Recordo un noi jove, llavors molt jove, que de tanta "fast food" va trencar tots els pantalons.

Recordo anades i tornades i estones d'espera a l'aeroport de Barcelona, sovint a hores intempestives. Però sempre van ésser moments sentimentalment agraits, i emocionalment forts. Recordo haver estat el primer amb la "tieta" en dormir a la casa on actualment viu la família Cardús. També aquella és la meua casa.

Recordo un mestre amb el que vaig col·laborar durant dos anys i del que seré deixeble tota la meua vida, doncs un mestre és aquell qui, d'una ciència, en sap per ensenyar-ne i també per ésser pres com a model. I els models, si són de veritat, no caduquen.

I no vull cloure el meu viatge pels camins de l'agraïment i dels records sense llegir uns mots que vaig escriure de matinada, quan vaig saber de la mort del "tiet". El títol és:

S'ESCAPA

Bufa el vent de melangia
Ploren els meus ulls closos
En un vaixell sense companyia
viatgen els meus pensaments tristos
Neva sobre la vall tancada
La llum del meu cor res il·lumina
Paraules d'angoixa sense resposta
en un vespre més trist dins que fora
Tanco amb força les mans obertes
per atrapar la paraula perduda
Fan mal els dits del cor
quan estrenyen la buidor del silenci
Es millor res no dir
Escollar i sentir callat
Els actes deixar fluir
com èfor* de felicitat

— El conseller Pomés: A continuació té la paraula mossèn Josep Dalmau, rector de Gallifa.

Mossèn Josep Dalmau

L'últim dia que vaig veure a David Cardús –l'any passat-, no em va semblar que es trobés malament de salut. Fa anys, en un viatge als Estats Units per anar-hi a celebrar un casament ecumènic cristià-protestant el vaig visitar a la seva mansió de Houston. Allà la Francesca, la seva muller, ens va rebre amb un tal esperit acollidor que feu que ens sentíssim com a casa.

Després ens vàiem cada any en el seu pis del passeig de la Bonanova quan en David Cardús venia a Barcelona a prendre el pols directament al país, interessat per tot el que podia passar-hi. Vingué també amb la Francesca, a Gallifa a dinar a casa, i a visitar el Santuari Ecològic. Jo l'escollava amb la veneració de saber que tenia al davant un savi científic, un català molt conscient, i un gran humanista.

En una altra ocasió visitarem junts l'hospital Puig d'Olena que el pare de la Francesca, Francesc Ribas, diputat d'Esquerra Republicana de Catalunya i metge del president Companys, va fundar i on es quedaren a viure els primers anys el matrimoni Cardús-Ribas.

La distància dels Estats Units d'Amèrica i el rigor fred que sol desprendre la ciència positiva no refredaren gens el seu amor i interès per Catalunya. Tot el contrari –com Manuel Serra i Moret que visqué vint anys als Estats Units- també David Cardús va intuir que la seva nova situació de professor d'universitat i d'investigador de la NASA, li donava una oportunitat per donar a conèixer Catalunya al món internacional. Creà una revista escrita en anglès per explicar les coses d'interès que

succeïen a Catalunya i que enviava a moltes universitats del món com intercanvi.

Per aquesta actitud tant bel·ligerant a favor de Catalunya i pels seus treballs i invents sobre els efectes de la manca de gravitació dins l'espai, destriar els aliments més adients per a la salut dels astronautes a l'exterior del nostre Planeta Blau, etc. rebé varies distincions, i entre elles la Creu de Sant Jordi.

El dia que vaig assabentar-me de la seva mort, vaig enviar una nota de condol i d'esperança a la seva muller davant del misteri de l'Univers i de la vida en marxa constant cap endavant. El fenomen de la mort no és un caure dins el no-res. És més aviat un "salt vital" a una nova dimensió. Aquest fenomen el tenim davant els nostres propis ulls, dins la naturalesa. És el que anomenem Metamorfosis. Es una semblança o un senyal del camí per descobrir, des d'arran de terra, una nova dimensió del viure. Mireu-ho. Un cuc que s'arrossega per menjar i per viure, tot d'un plegat, abandona les seves pellerines exteriors a terra, i es converteix per un procés complex i admirable, en una esplèndida papallona. Heus aquí un fenomen des d'on es pot transparentar el contingut del que diem negativament MORT, i que positivament és un Salt Vital a una nova dimensió de l'existir.

David Cardús era un científic rigorós. Un humanista, que tenia una visió laica de l'Univers i de la Vida. I en el rerefons de tot laïcisme científic molt sovint hi ha un final transcendent obert on s'hi transparenta o "s'hi endevina una radiant claror d'una més alta llum" que va escriure Carles Pi i Sunyer. L'home sencer no és unidimensional. El pensament també té la seva pròpia autonomia natural, i això el fa buscar el fons i el sentit secret de la vida.

Aquesta diguem-ne transcendència o immanència natural, té una vessant en la qual s'hi situen altres actes mentals perfectament aliens a la religiositat pròpiament dita. La Francesca i en David estaven en contra d'aquests rituals cerimonialistes estrictament culturals; i feren un enterrament privat, civil. Actes com l'anada de fa un mes, del Papa Joan Pau II a Madrid, són un obstacle més per persones que volen ser coherents amb el seu creure. La seva fe se centra en un Déu per sobre de les diverses religions històriques. En aquest sentit es podria dir que hi ha un "Déu laic" que la ment i la consciència natural arriben a descobrir. En aquesta visió transcendent hi ha el fonament de l'honestetat, de la dignitat humana, de la lluita per la llibertat i la justícia amb el risc de jugar-s'hi la pròpia vida.

La humanitat té dues claus de volta per assumir el misteri de l'Univers i de la vida. Una religiosa, que, quan és de debò, recull tots els elements específics de cada moment històric. I modernament una clau de volta de la ciència positiva i laica, que analitza la realitat per descobrir-ne els seus elements constitutius, i els comprova amb entusiasme i esperança. Són com dues línies paral·leles que marxen i apunten a l'infinit.

*èfor, probablement aquí es refereix a defensa, salvaguarda. Genèricament, la paraula èfor indica cadascun dels cinc magistrats que els espartans elegien anualment perquè defensessin els interessos de l'Estat.

Dues claus de volta que viuen autònomes, però que poden conèixer i completar-se perfectament.

El nostre món marxa a unes velocitats cada vegada més accelerades i es pot entreveure o endevinar ja que en un punt teòric, més enllà de la nostra capacitat assimilativa –com passa en l'alta matemàtica- les dues línies paral·leles convergeixen. I dono un exemple d'aquesta asseveració contundent. Un famós teòric catòlic, Karl Rannher, forjador del vaticà II, va dir, fa uns pocs anys davant l'encarcarament i la buidor de les pràctiques religioses oficials, que “el segle XXI serà místic o no serà”. I la paraula MÍSTIC ve a suposar que les dues vies paral·leles –via laica, via religiosa- acaben buscant-se i convergint en un espai vital espiritual, que salva, perfecciona i complementa les aspiracions més nobles dels valors de l'esperit de l'home i de la dona.

M'agradaria que en aquest acte d'homenatge i elogi a David Cardús, català universal, hi sabéssim veure un exemplar d'home que marcarà el futur immediat des de la vessant laica, perquè, es troba en situació de recerca esperançada pel retrobament de la vessant autènticament religiosa, si aquesta, és capaç de desenganxar-se de les pellerines i demés adherències històriques que l'allunyen per manca de coherència i la desvirtuen davant de grans personatges com David Cardús, com Serra i Moret, com Josep Pallach, o com Josep Llorens Artigas, per citar-ne uns quants ben coneguts entre nosaltres, que tenien com a punt de referència i clau de volta de la seva honestat, la religiositat interior d'aquest Déu laic.

Aquesta és la força del seu testimoni històric.

– El conseller Pomés: A continuació es vol afegir a aquests parlaments, també a títol personal, el senyor Josep Tero, amic del doctor David Cardús.

Josep Tero:

(Després d'unes breus paraules d'introducció, llegeix el següent escrit que havia enviat el 3 de juny de 2003 al director del Diari Avui, en motiu de la mort del doctor David Cardús).

Va ser solidari des de sempre amb tots els qui, amb intenció semblant a la seva, hem fet i fem, de l'expressió de la nostra creativitat, un sol llenguatge a favor de la llibertat de Catalunya. Per tal d'explicar que el poble de Pau Casals –el nostre- és viu, va fer que molts ciutadans nord-americans s'assabentessin de la nostra identitat a través del seu treball agosarat, a favor de la ciència, i de la difusió de tot el que des de la música, la literatura, la plàstica, representa la manera particular d'entendre la vida als Països Catalans.

El recordarem sempre, agosarat, fort i savi, en les presentacions dels recitals amb què, a través de l'American Institute for Catalan Studies –que va fundar i dirigir- explicava als estudiants i altres ciutadans congregats a les universitats de Houston i als centres d'ensenyament secundari, la realitat del nostre poble, del nostre projecte de país.

I el recordarem per tota la bondat manifestada en tantes ocasions, i entre aquest espai tan gran que va saber omplir de bona energia, i que, n'estem segurs, s'ha preocupat de deixar en bones mans.

(Acte seguit Josep Tero canta una cançó i toca la guitarra, acompanyat pel llaüt d'Toni Xuclà).

Toni Xuclà:

(Llegeix la part final del següent escrit que va adreçar com a carta als directors del Periódico i de l'Avui el 3 de juny de 2003).

He rebut la notícia de la mort del doctor David Cardús amb dolor. Era un home excepcional. El trobarem molt a faltar. Per sobre de tot ha estat una persona que ha fet que el món sigui una mica millor. No podria parlar dels seus mèrits com a metge (no sóc científic) ni com a directiu de la NASA, que són molts i reconeguts. Recordo el seu somriure de satisfacció quan m'explicava que a les seves proves a la NASA sobre gravetat “artificial”, els voluntaris eren en majoria catalans residents a Houston. Va ser un científic amb una gran passió per la cultura i, sobretot, la música catalana. Al capdavant de l'American Institut for Catalanian Studies ens va ajudar a molts artistes a difondre la nostra obra als Estats Units. Ha estat un “protector”. Recordaré sempre els seus cabells blancs i la seva parla, precisa i afectuosa. I la seva passió per Catalunya i per la llibertat. I per la igualtat d'oportunitats i per l'educació. La seva imatge recordarà sempre el valor de l'amistat i de la superació personal. Gràcies doctor.

– El conseller Pomés: Moltes gràcies. La última de les persones que a títol personal també volia intervenir en aquest acte d'homenatge és el senyor Josep Quer, músic i també amic personal del doctor David Cardús.

Josep Quer:

Dirigint-se a l'esposa de l'homenatjat, senyora Francesca, explica que va conèixer al doctor David Cardús en ocasió de la seva intervenció en un concert realitzat a Houston. Li va sorprendre el fet que un científic de la NASA com era el doctor Cardús, el rebés a casa seva amb tanta amabilitat. Recordarà sempre el seu tracte afectiu i humà, moltes vegades acompanyat amb el seu gest que ratificava el que volia dir amb més contundència. Explica també que com a contrabaixista del Liceu sempre va mirar de transmetre la cultura catalana als llocs més recòndits del món a través de la música, en especial amb cançons populars que ara s'interpreten als Estats Units.

Ens diu també que l'última vegada que va veure al doctor Cardús va ser a Roses en motiu d'un festival de música que es feia allí.

Acabades les seves paraules d'elogi cap a la figura del homenatjat, interpreta el cant dels ocells.

— El conseller Pomés tanca l'acte amb les següents paraules:

Honorable Conseller Xavier Pomés:

Moltes gràcies. Senyora Francesca, senyor president de la Reial Acadèmia de Medicina, senyor president de l'Institut d'Estudis Catalans, autoritats, senyores i senyors.

M'agradaria començar les meves breus paraules agraint a tots vostès, a tots i cadascun de vostès, l'assistència avui en aquest acte de sentit homenatge al doctor David Cardús i Pascual.

Jo també vull reiterar el que han dit les persones que m'han precedit en l'ús de la paraula: la professionalitat i la gran humanitat, aquest binomi que ha marcat la trajectòria i la vida del doctor Cardús.

I fruit d'aquest binomi és la gran estimació de tots el que han pogut compartir amb ell moments de la seva vida. Una vida que jo crec que es defineix des de tres perspectives. La primera l'entusiasme, el seu entusiasme per la recerca científica. La segona, la seva passió per la defensa de l'autenticitat catalana. I la tercera, l'amor per la seva família.

Avui, tots vostès en són un franc testimoni. Però avui també, ens arriba l'entranyable proper homenatge dels que van ser els seus companys en aquelles terres tant allunyades de la seva gran estimació que és Catalunya, i ens arriba a través de l'expressió d'aquests dos rams de flors que hi ha posats aquí davant. L'un d'ells tramés pel Departament de Medicina Física i Rehabilitació del Baylor College de Medicina de Houston, que desitja retre homenatge al doctor Cardús per les seves contribucions a la recerca en el camp de la rehabilitació. L'altre, alhora, els metges catalans de Houston volen participar també en aquest acte i ens envien així mateix, ens recorden, les paraules que fa 48 anys va escriure el doctor Cardús: "en nom d'una autenticitat, l'amistat i la pàtria".

Em permetran doncs, com a metge i com a ciutadà, expressar el meu profund reconeixement a aquest il·lustre català, per la seva gran trajectòria al servei de la medicina. Una trajectòria que sens dubte és una mostra de la seva implicació i

de l'entusiasme amb el que ha treballat en els camps mèdics, i en els que el seu esperit emprenedor i inconformista l'han convertit en un referent.

Els parlaments que m'han precedit han glossat bona part de la dilatada trajectòria professional del doctor Cardús, però també a la vegada, la trajectòria profundament marcada pel seu ferm compromís envers el nostre país, Catalunya, de la qual en va ser un excel·lent ambaixador a tot arreu on va estar.

La seva brillant trajectòria professional la va saber conjugar amb la seva intensa implicació social, i també amb la seva intensa implicació cultural en tot allò que tenia que veure amb Catalunya.

Aquesta gran implicació, tal com s'ha dit, el va dur a ser membre fundador l'any 1979 del American Institute for Catalan Studies, i va esdevenir un referent ineludible i un estret col·laborador i impulsor als Estats Units d'artistes i músics.

El doctor Cardús va viure, com sempre, intensament tot el que feia. I la seva brillant vessant professional el va fer mereixedor, com s'ha dit també, de nombrosos reconeixements a casa nostra, tal com la Creu de Sant Jordi i el propi nomenament de membre honorari d'aquesta Reial Acadèmia; i als Estats Units, com el premi de la Societat de Biologia Matemàtica entre d'altres.

El doctor Cardús ha estat, i la seva memòria sempre ho serà, un exemple d'aquest professional compromès, il·lusionat, i sempre esperonat amb la seva preocupació. Però insisteixo, també amb la seva gran passió que fou Catalunya.

Així doncs, i acabo, va ser aquesta dualitat, la seva trajectòria professional i humana i la seva permanent implicació amb Catalunya, les que defineixen al doctor Cardús. Vull expressar de la manera més institucional i solemne possible, com a membre del Govern de la Generalitat de Catalunya, i en nom del President, que avui volia estar aquí i que no hi ha pogut assistir, el sentit reconeixement i agraïment al doctor Cardús per tot el que significa en aquest entranyable i sincer homenatge. Moltes gràcies a tots vostès.

L'OBRA CIENTÍFICA DEL DR. DAVID CARDÚS. (Barcelona, 1922 - Houston, 2003)

Jacint Corbella

Ara cal comentar els aspectes científics de l'obra del doctor David Cardús i Pascual i dels mèrits pels quals aquesta Acadèmia va acollir-lo com a membre d'honor. Hi ha, principalment, la seva activitat docent, expressada en el que ensenyava, la de recerca, analitzada per mitjà de les seves publicacions, i la repercussió que han tingut.

El primer que he trobat és que es tracta d'una anàlisi que no és de les més fàcils de fer, no pas per la qualitat i la quantitat del seu contingut, sinó per la seva orientació. David Cardús estudià aviat els problemes de la manca d'exercici en persones allitades. Estudià la fisiopatologia de la inactivitat per estar al llit, del repòs per causa de malaltia o per lesions de medul·la. No sé si també estudià les conseqüències del repòs en els tuberculosos de Puig d'Olena. Després, ja es dedicà a les condicions experimentals d'inactivitat. Això el portà a interessar-se per la rehabilitació i a ser professor d'aquesta matèria. I per això es va dedicar a una activitat que, tot i que s'entén bé, aquí ara no sabríem pas massa on posar-la, perquè queda una mica lluny dels nostres camps i esquemes més habituals de recerca.

Si diguéssim només que va fer estudis sobre medicina de l'espai, no li faríem gaire honor, perquè aquesta és una especialitat aquí sense cap pes, tant és així que s'ha suprimit. Però cal dir que el seu treball a la NASA, el que mediàticament és més conegut, s'orienta cap aquí.

Cardús va conrear alguns aspectes bàsics que aplicà a diverses activitats i d'això en ve una tasca molt personal i en part més original de continguts. És un metge amb una sòlida formació matemàtica que aplicà els seus coneixements en camps poc habituals. D'una banda, hi ha els estudis bàsics de fisiologia, que va aplicar en els estudis sobre manca d'activitat (primer per estar al llit) i, sobretot, a la rehabilitació i més, potser, en el camp de la rehabilitació cardíaca. També a la de les lesions medul·lars, entre altres. D'altra banda, aquesta formació matemàtica li facilità aplicar els seus coneixements en el camp també de la fisiopatologia i de l'experimentació.

Va treballar al llarg dels anys en molts aspectes, però amb el filtre del temps els que han tingut més ressò han estat l'estudi dels models de modificació de la gravetat, i la seva repercussió en la fisiologia i la fisiopatologia humanes. L'estudi de la fisiologia de la ingravitació i les seves conseqüències han estat potser el centre de la seva obra, vista en perspectiva.

Recordem que no solament estudià els seus efectes sinó que intentà analitzar-los, compensar-los, corregir-los també, mitjançant la creació d'una gravetat artificial. L'instrument, creat en bona part per ell, necessità molt enginy per a la seva concepció. Ho explicà molt clarament aquí mateix el dia del seu ingrés com a acadèmic d'honor el novembre passat. També havia fet, per als estudis experimentals, un simulador de gravetat artificial.

Això el duqué de manera bastant directa a interessar-se pel futur, per l'adaptació de l'home a la vida en condicions de gravetat diferents, a veure si això era possible, i què calia fer. Els seus escrits i les seves conferències sobre la vida de l'espècie humana a l'espai, fora de la terra, estan expressats amb una base científica molt sòlida, ben allunyats del que se'n podria dir ciència ficció.

Així, quan va fer l'abril de 1996 la lliçó Joan Alòs, al centre quirúrgic Sant Jordi, el tema va ser "*Projecció de la vida a l'espai*" i diu de manera molt directa: "Avui voldria parlar-vos de futur, d'un futur que no és una simple continuació del present (...) sinó d'un futur que canviarà la vida del món". Es una visió del savi que pensa, que surt del contingut detallista d'un article, que hi veu més enllà, però sense deixar, ni per un moment, l'ancoratge sòlid en el treball experimental del laboratori d'ingravitació.

Un segon aspecte prou important, i relacionat en part amb aquest, però amb una relació més directa amb la clínica i la terapèutica, són els estudis de rehabilitació en persones que han patit lesions de la medul·la espinal. La pèrdua de capacitat motora, la dificultat per a fer exercici, àdhuc la dificultat per a incorporar-se, tenen també les seves repercussions hemodinàmiques cardíques, que Cardús analitza. Ajunta, en part, perquè les condicions no són pas les mateixes, les alteracions que es pateixen quan una lesió motora dificulta el moviment, o quan la ingravitació crea unes condicions de moviment diferents de les habituals.

Finalment, i més en els últims temps, s'ha de considerar l'orientació que dóna a la seva obra cap el camp de la Salut Pública. S'ha esmentat, al començament, que calia valorar principalment dos aspectes en l'obra científica: el que ensenyava i el que investigava. Hem parlat del que investigava. Pel que fa al que ensenyava, hem de recordar, i no hi insistiré perquè ja s'ha dit, que ha estat professor del Departament de Rehabilita-

ció del Baylor College of Medicine, a Houston; també professor de fisiologia en el mateix Baylor College, i encara la seva dedicació com a professor de biomatemàtiques a la Rice University, igualment a Houston.

La tasca científica duta a terme per Cardús ha estat prou activa. Hem fet una anàlisi del seu currículum, que va enviar a l'Acadèmia, actualitzat fins a l'any 1999, i de les referències en l'índex d'articles més a l'abast, el Medline. Va ser autor de més de cent treballs publicats. A la relació dels papers del seu currículum, n'hi ha 114, a més de 5 llibres dels quals és autor o editor i 15 capítols de llibre. En total, són 134 publicacions.

Dels articles, 54 han estat recollits a la base de dades Medline. D'aquests 54, que hem de considerar en principi els més rellevants, en 38 és el primer signant i en 15, signant únic. El primer article recollit al Medline és de l'any 1965, i abans ja n'havia publicat 19. Cal dir que aquest índex s'inicià el 1966. Cardús comença a publicar abans que existeixi el Medline (hi havia altres coses, com l'*Index Medicus*). Això vol dir, entre altres coses, que aquest currículum no pot ser valorat amb la visió, en part molt més competitiva, d'un jove becari d'avui.

S'ha de recordar encara un altre aspecte, que són les conferències i seminaris, inclosos en el concepte de *invited lectures*, que són 135, moltes de les quals són a la base d'articles posteriors.

Podem fer un comentari sobre aquest esquema de publicacions, que no s'adiu massa amb el que és costum ara en els investigadors més joves: moltes més publicacions i molts més signants. Aquí les diferències generacionals són molt grans, tot i que aquí hem arribat més tard al boom de les publicacions i a la necessitat de tenir treballs en revistes de factor d'impacte alt.

Cardús va treballar àmpliament en un camp molt especialitzat, però també més separat de l'activitat mèdica diària. Els seus estudis no afecten gaire, avui, a la població diríem normal, la que viu en les condicions habituals. D'una banda, és una medicina de "no malalts", ja que es tracta de veure com afecten les condicions d'ingravitació a la població que haurà d'anar a l'espai, o sigui, per ara, en condicions de salut òptimes. D'altra banda, els subjectes d'estudi, els "clients", avui són molt pocs. Però sense perdre de vista que en un futur "que no és continuació del present", com ell mateix va escriure, poden afectar a grups molt més extensos de la humanitat. Són, doncs, estudis de base, d'abast avui limitat. Tan limitat que ja hem dit que la pròpia especialitat a Espanya s'ha suprimit.

Però ja abans d'aquesta incursió en el camp dels estudis de les repercussions de canvis en la gravetat, per excés o per defecte, l'obra de Cardús era prou sòlida, i precisament per això arribà al camp dels estudis de la medicina de l'espai.

Analitzarem alguns aspectes d'aquests treballs, basant-nos més en els recollits al Medline, però sense deixar la consulta

del currículum sencer, que és gairebé d'una extensió triple pel que fa a les publicacions: a) distribució en el temps; b) signants, nombre i lloc; c) els col·laboradors; d) la temàtica.

DISTRIBUCIÓ EN EL TEMPS

En un període de 33 anys, de 1965 a 1997, que és l'any de l'últim treball recollit al Medline, hi ha 54 treballs. Distribuïts per quinquennis, hi ha un primer període d'activitat, expressat en publicacions, molt més gran, de 22 treballs (1965 a 1969). D'aquests, l'any 1967 va ser el més prolífic, amb vuit treballs publicats i recollits als índexs. Després es manté amb una producció de 5-6 treballs per quinquenni (entre 11 i 14, si mirem el currículum sencer), amb un petit increment el 1992, en què apareixen tres articles. En conjunt, aquesta producció, atesa la seva època de més activitat, és important si es valora el nivell, la recollida en bases de dades. També cal dir que la seva època de més activitat científica va ser, vitalment, la de la quarantena, amb 24 treballs indexats i 46 en total.

L'esquema global, si considerem la globalitat dels 134 treballs, es manté, però cal fer dos comentaris. Hi ha una agulla, en la sèrie d'informes publicats per la NASA, al voltant del 1965, sobre efectes de l'allitament prolongat. Són 14 capítols o articles, separats, fets pel grup de Vallbona, Spencer, Vogt i Cardús, com a signants habituals, i algun altre més d'esporàdic. Després també hi ha una agulla més petita el 1983, amb els capítols d'un llibre, del que fou coeditor, sobre la rehabilitació després d'una patologia coronària.

SIGNANTS

Ja s'ha dit que dels 54 articles indexats, que considerem els més rellevants, en 38 és el primer signant i en 15 és l'únic. El nombre de col·laboradors, en el conjunt dels treballs indexats, és de 31. Vint-i-dos ho són una sola vegada, en articles amb signatures múltiples, i d'altres són més habituals.

El col·laborador més constant, el que fa més equip amb ell, al llarg del temps, és W. G. Mc Taggart, amb el qual signà fins a 18 treballs, és a dir, un terç dels articles indexats, i en total en tingué 21. Va ser una col·laboració habitual, llarga en el temps, entre 1967 i 1997. En el període dels anys 80 i 90, hi ha també la col·laboració de R. M. Thrall, amb qui va signar 11 articles; M. J. Fuhrer, amb qui en va signar sis, i F. Ribas-Cardús, amb qui en va signar quatre, juntament també amb Mc Taggart.

A l'etapa inicial dels anys 60, hi ha una col·laboració puntual per a temes d'urologia, principalment en relació amb la bufeta, amb Scott i Quesada, amb els quals va signar nou treballs. Acaba lligant també amb les repercussions de la patologia medul·lar sobre la bufeta.

Més extensa i fonamental pel temps en què es va fer és la col·laboració amb el grup del qual forma part Carles Vallbona, juntament amb Spencer i Vogt, entre altres. Hi ha la llarga sèrie de treballs sobre les condicions de repòs al llit, que portarà a l'inici de la col·laboració amb la NASA. En conjunt, signa 25 treballs junt amb Carles Vallbona, 22 amb W. Spencer i 16 amb Vogt. Cal dir que els treballs amb Vallbona comencen molt aviat, el 1959 amb un treball publicat a *Insula*, dos més a Espanya i els altres ja als EUA a la dècada dels 60. En els anys 80, hi ha quatre treballs, tots sobre fisiopatologia cardíaca, fets amb Enric Domingo.

LA TEMÀTICA: ANÀLISI DELS CONTINGUTS

Analitzem el contingut del recull del Medline, que és el que té més difusió. Hem preferit aquesta relació ja filtrada que no pas la més extensa del currículum que, de fet, a banda del nombre de treballs, no canvia gens l'orientació. Veiem que els primers treballs recollits són del 1965. Aleshores comencen unes línies en les quals, amb més o menys variacions, hi ha un fil de continuïtat fins als escrits dels últims temps. D'una banda, va des de les alteracions de la bufeta fins a la patologia de la medul·la espinal. De l'altra, l'estudi de les condicions de repòs al llit, amb la conseqüent disminució d'activitat, que enllaçaran directament amb els canvis que s'experimenten en condicions d'ingravitació. Cal dir que l'any 1965, de la mà del grup de Vallbona, Spencer i Vogt, ja escriu en publicacions de la NASA. Els treballs sobre la gravetat, els trobem directament, expressats en el títol, a partir dels anys 90, però la relació amb la NASA ja és evident el 1965, és a dir 25 anys abans. Seguirem un fil cronològic en la mesura que això sigui possible.

Hem vist la referència de fins a nou publicacions fetes abans d'iniciar els seus treballs americans, o alguna lleugerament posterior. Són el que en diríem **treballs més inicials**. El primer és publicat a París l'any 1954, en el temps curt que va passar a l'Hospital de La Pitié, amb C. Lian. Després vénen treballs signats amb autors catalans: amb Joan Gibert Queraltó, sobre la funció ventilatòria en malalts cardíacs, el 1955; el mateix any, a "Medicina Clínica", dos amb Josep Garcia Llauredó, sobre determinacions bioquímiques per fotometria de flama. Curiosament en aquest treballs consta con a professor de cirurgia experimental a la Universitat d'Otago, a Dunedin, Nova Zelanda. També hi ha dos treballs publicats amb Carles Vallbona, a *Insula*, el 1959 i 1962, sobre electrònica i teoria de la informació. I amb el mateix Vallbona i Andreu Pie, un programa modern per a l'ensenyament de la fisiologia a la revista de la facultat de medicina de Saragossa, l'any 1962.

1) En el camp de la **patologia de la bufeta**, trobem cinc treballs indexats (i en total, nou), fets amb dos autors més: F. B. Scott i E. M. Quesada. El primer, publicat el 1965, estudia els estímuls elèctrics de la bufeta, en treball experimental

en gossos i humans. Els articles en aquest camp són més de la primera època. Aviat veiem un estudi sobre dades de micció, l'estudi del flux urinari abans i després de la prostatectomia. De seguida, la relació amb les lesions de la medul·la espinal a la cua de cavall i una classificació funcional de les disfuncions neurogèniques de la bufeta. Aquests són els cinc articles que fa sobre el tema de la fisiopatologia de la bufeta. Es publiquen en un lapse de temps de quatre anys, de 1965 a 1968. Després la línia queda tancada, tot i que l'estudi de la patologia medul·lar i la seva rehabilitació serà una constant repetida i important en els escrits de Cardús.

2) Un segon camp que apareix molt aviat, el mateix 1965, són els efectes fisiològics i fisiopatològics de les **condicions de repòs prolongat (estada al llit)** sobre diverses funcions. Al cap del temps hi haurà dos aspectes principals. D'una banda, les persones que estan obligades al repòs per la seva patologia, com ara els paraplègics, els que tenen lesions a la medul·la. Intueixo que alguna influència hi podia tenir l'experiència de la seva llarga estada amb tuberculosos a Puig d'Olena. D'aquí la importància d'aquests estudis per a la rehabilitació. D'altra banda, l'estudi experimental de cara al que molt més tard seran els treballs sobre ingravitació.

Hi ha una primera sèrie de treballs, fet pel grup on està integrat Carles Vallbona, un altre català a Houston. Tenen un títol de sèrie comú "*Els efectes de l'allitament en diversos paràmetres de funcions fisiològiques*". És una sèrie de 14 articles i l'estudi global és molt complet.

També hi ha estudis sobre les alteracions de la gasometria respiratòria, i molt més tard estudis sobre impedància elèctrica en la musculatura de braços i cames. Deixant de banda aquest últim, els altres treballs esmentats són del període 1965-67. Però els efectes de la manca o la reducció de l'activitat es mantenen també en altres articles posteriors. Aquests canvis d'activitat es manifesten de manera més directa en diverses funcions, bàsicament cardíques i respiratòries. En les primeres, hi ha els efectes sobre la patologia vascular coronària. És una línia molt complexa sobre la qual trobem al voltant d'una dotzena de treballs.

Després continua l'altre pol de l'activitat-inactivitat, que és l'exercici, també amb una altra dotzena d'aportacions, sovint interrelacionades amb el grup anterior.

3) En el camp més estrictament de la **fisiopatologia cardíaca**, hi ha l'estudi sobre l'arítmia sinusal en malalts que tenen lesions del SNC, fet encara amb el grup de Vallbona. També els estudis de recuperació de la freqüència cardíaca, en persones sanes, en relació amb l'edat i les condicions físiques. Més enllà, la utilitat de les tècniques de computació en els programes de rehabilitació cardíaca i d'avaluació de la funció del cor en la rehabilitació de malalts amb patologia isquèmica, i també en línies semblants.

Potser cal fer més esment d'un treball fet amb W. G. Mc Taggart i F. Ribas-Cardús, en el qual s'inclouen tres aspectes en

els quals va treballar: la patologia isquèmica, l'exercici i l'estudi dels lípids del plasma.

Més enllà trobem la relació entre el risc coronari i la patologia medul·lar, amb els mateixos coautors i finalment una al·lusió a la resposta cardiovascular en relació amb la gravetat artificial amb simulador (AGS), amb Mc Taggart.

En relació amb la repercussió sobre les **funcions respiratòries**, un primer treball fa referència a la utilització d'aparells de respiració assistida, encara amb el grup de Vallbona, el 1966. També hi ha un estudi més fisiopatològic sobre els estímuls propioceptors en la regulació de la funció respiratòria a l'home i el desenvolupament d'una tècnica computada per a l'estudi de les variables respiratòries.

4) En una línia que surt d'aquí, però que valora més els aspectes de **l'exercici**, hi ha, ja s'ha dit, un altre grup d'aportacions. Sovint pot ser difícil destriar el capítol en què s'inclouen. Aquí hi ha una de les bases de la seva activitat més clarament docent i assistencial, la rehabilitació. Ja l'any 1966 publica, en una revista de medicina de l'espai, un article en què es fa un treball ergomètric amb bicicleta, i l'any següent utilitza un programa informàtic per a valorar les dades obtingudes en el test ergomètric.

Un dels primers treballs amb Mc Taggart analitza els efectes de l'exercici en la determinació de l'aigua total del cos, utilitzant un isòtop, el triti. Secundàriament surt un treball sobre anàlisi dels errors si s'apliquen tècniques amb diversos isòtops. Hi ha encara més treballs en aquesta orientació, sobre test d'exercici, sobre recerca dels beneficis potencials de la rehabilitació. És un camp relativament complex i detallat.

5) L'estudi de les **lesions medul·lars** és una altra de les constants de Cardús, i d'aquí ve l'orientació cap a la rehabilitació. Està imbricat amb altres treballs. Recordem un dels primers amb Scott i Quesada sobre la micció en afectats de lesions a la cua de cavall; els efectes de la restricció de sodi i l'ús de diürètics en malalts paraplègics; estudis sobre distribució d'aigua, sodi i potassi en afectats per lesions de la medul·la. També estudis d'activitat elèctrica en tetraplègics. I encara estudis sobre risc coronari i perfils de lípids en lesionats medul·lars.

La visió cap al camp de la rehabilitació el porta a treballs amb Fuhrer i Thrall, on analitza, entre altres aspectes, la qualitat de vida i els aspectes entre cost i benefici, que després es van tenir molt més en compte. En relació amb aquests treballs, cal remarcar també les al·lusions ocasionals a aspectes més clarament bioquímics, ja esmentats, com les distribucions d'aigua, sodi i potassi i estudis sobre perfils lipídics.

6) El treball en el camp de les disminucions físiques intenses (lesionats espinals) i de la rehabilitació el porta a interessar-se per diversos aspectes de la **salut pública**, que són objecte d'alguns treballs més específics. Entre els més característics d'aquesta orientació cal recordar l'editorial "Cap a una medicina basada en el concepte de salut" de l'any 1973, en una revista de medicina preventiva o la preocupació pels sistemes de salut.

7) Un camp potser una mica a part però que està en la base de la formació metodològica de Cardús és l'aplicació de les **matemàtiques** a la medicina. Aquí es fa poc i són relativament comptats els metges que creuen en la necessitat d'una formació matemàtica sòlida. Cardús va treballar bastant en aquest camp. Així remarca la importància de les mesures quantitatives en medicina i biologia; la necessitat d'establir un programa de biomatemàtiques a les escoles de medicina, ja expressada l'any 1967; l'interès d'aplicar models matemàtics a l'estudi de la funció cardíaca, i algun altre. Això lliga amb part de la seva activitat docent i com a autor de llibres.

8) I arribem a l'últim dels camps en què va treballar Cardús, i el que li ha donat més renom, a nivell gairebé popular, l'estudi de les possibilitats de vida humana fora de la terra. Una de les primeres dificultats amb què es pot trobar, àdhuc en viatges llargs, és la **modificació de les condicions de la gravetat**. Això afecta algunes funcions fisiològiques, que ja havia estudiat en malalts sotmesos a inactivitat forçada per les seves lesions. Primer, les dificultats en les naus que viatgen fora de la terra (el que és un fet ja ben real) i, després, les possibles dificultats si es pot viure en un medi amb gravetat diferent a la de la terra (el futur diferent que deia, en la lliçó Joan Alòs).

Els primers treballs amb referència primària en el títol a les condicions de modificació de la gravetat els trobem en l'estudi de la gravetat artificial, els simuladors de gravetat, des de l'any 1990, és a dir, bastant tardanament en el conjunt de la seva obra. Però des d'aleshores la majoria dels seus escrits s'orienten cap aquest tema. Així tenim estudis sobre desenvolupament d'una gravetat artificial, els simuladors (AGS) i el progrés en el seu disseny, la resposta cardiovascular en condicions de AGS i altres aspectes. També els estudis en condicions de disminució de la força gravitatòria, d'ingravitació, durant un temps llarg o en posició horitzontal.

9) Queden els escrits en **llibres**, que tot i no tenir el ressò i la valoració d'impacte dels articles, tenen la seva importància, i una orientació diferent, més persistent i menys fugissera. Ja l'any 1965 és editor del llibre d'extractes d'un simposi anual de biomatemàtiques, fet a Houston.

És autor únic d'un llibre que s'edita a Barcelona, *Introducción a las matemáticas para médicos y biólogos*, publicat el 1972. Consta com a editor, junt amb Carles Vallbona, d'un llibre sobre computadores i models matemàtics en medicina, en anglès, per Springer Verlag, el 1981. Hi ha una conferència sobre matemàtiques al servei de l'home feta a Barcelona el 1987. Igualment és coeditor d'un llibre sobre rehabilitació en patologia coronària, el 1983, del que és autor o coautor de sis capítols.

VISIÓ DE CONJUNT

En conjunt, i ell mateix ho posa en la pàgina final del resum valoratiu del seu currículum, tramès a l'Acadèmia, on diu: "La meva educació bàsica en fisiologia humana, cardiologia i ma-

temàtiques ha tingut un impacte en les meves contribucions tant en la recerca mèdica com en el treball clínic. Aquestes contribucions s'han desenvolupat principalment en les àrees de la medicina física i la rehabilitació, el programa biomèdic de l'espai en l'aplicació de les matemàtiques i la tecnologia de la computació a la recerca mèdica". Els seus estudis sobre fisiologia de l'exercici van fer que, juntament amb el doctor Ulrich Luft, participés en la selecció dels primers astronautes americans, a Alburquerque, Nou Mèxic, dins dels treballs de la Lovelace Foundation.

Després va crear el primer programa de rehabilitació cardíaca en el departament de Rehabilitació del Baylor College of Medicine a Houston. Més tard aquests programes es van aplicar a lesionats de la medul·la espinal, principalment en paraplègics.

En resum: Cardús és un metge amb una formació com a fisiòleg. S'especialitza en malalties respiratòries, després d'estar quatre anys a Puig d'Olena. Després es forma com a cardiòleg a París (1953-54), fa aquesta especialitat a Barcelona (1954-56) i continua a Manchester (1957). També passa un període curt a Nova Zelanda. Després ja anirà als Estats Units, on trobarà temps per a fer una formació en matemàtiques per a ciències de la salut a Ann Arbor, Michigan, que li serà molt útil en la seva orientació posterior. Va aviat a Houston, on treballa en un grup amb Vallbona i amb el qual publica molts treballs. Contacta amb la NASA, té estudis sobre l'exercici, la manca d'exercici i el repòs. Això el porta a preocupar-se de la rehabilitació d'aquests malalts, i també a altres aspectes de la rehabilitació després d'una lesió, com ara en el camp de la patologia medul·lar o coronària. I això mateix també el porta a participar en les tasques biomèdiques de la recerca per les condicions de vida a l'espai, des de la selecció dels primers astronautes fins als estudis sobre els efectes de la gravetat artificial (simuladors de gravetat per a naus espacials) i la situació d'ingravitació.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES I NOTES

1. Scott FB, Quesada EM, Cardus D, Laskowski T. Electronic bladder stimulation; dog and human experiments. *Invest Urol* 1965;3:231-3.
 2. Cardus D, Scott FB, Quesada EM. Computer processing of data generated in micturition studies (preliminary report). *Invest Urol* 1966;4:262-6.
 3. Scott FB, Cardus D, Quesada EM, Riles T. Uroflowmetry before and after prostatectomy. *South Med J* 1967;60:948-52.
 4. Scott FB, Cardus D, Quesada EM. A study in micturition in patients with cauda equina injury. *Proc Annu Clin Cord Injury Conf* 1967;16:141-5.
 5. Quesada EM, Scott FB, Cardus D. Functional classification of neurogenic bladder dysfunction. *Arch Phys Med Rehab* 1968;49:692-7.
 6. Vallbona C, Vogt FB, Cardus D, Spencer WA, Walters M. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. Part I. Review of the literature on the physiological effects of immobilisation. NASA Contract Report. NASA Cr-171, March 1965.
 7. Vallbona C, Vogt FB, Cardus D, Spencer WA. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. II. Experimental design. NASA Contract Report. Cr-172, March, 1965.
 8. Vogt FB, Lamonte RJ, Hallen TO, Vallbona C, Cardús D. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. III. Bioinstrumentation. NASA Contract Report. NASA Cr-173, April 1965.
 9. Vallbona C, Spencer WA, Blose W, Cardus D, Vogt FB, Leonard J. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. IV. A system for processing data collected in the immobilisation study unit. NASA Contract Report, Cr-174, March 1965.
 10. Walters M, Vallbona C, Cardus D, Vogt FB, Spencer WA. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. V. Dietary requirements. NASA Contract Report. NASA Cr-175, September 1965.
 11. Vogt FB, Cardus D, Vallbona C, Spencer WA. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. VI. The effect of the performance of the periodic Flack maneuvers of preventing cardiovascular reconditioning of bedrest. NASA Contract Report, Cr-176, July 1965.
 12. Cardus D, Spencer WA, Vallbona C, Vogt FB. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. VII. Cardiac and ventilatory response to the bicycle ergometer test. NASA Contract Report. Cr-177, April, 1965.
 13. Vallbona C, Cardus D, Vogt FB, Spencer WA. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. VIII. The effect on the cardiovascular tolerance to passive tilt. NASA Contract Report. Cr-178, April 1965.
 14. Vallbona C, Spencer WA, Vogt FB, Cardus D. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. IX. The effect on the vital signs on circulatory dynamics. NASA Contract Report. Cr-179, March 1965.
 15. Vallbona C, Vogt FB, Cardus D, Spencer WA. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. X. The effect of bedrest on the circulatory response to a Valsalva maneuver. NASA Contract Report. NASA Cr-180, December 1965.
 16. Vogt FB, Spencer WA, Cardus D, Vallbona C. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. XI. The effect of bedrest on blood volume, urinary excretion and urinary electrolyte excretion. NASA Contract Report, Cr-181, April 1965.
 17. Vogt FB, Spencer WA, Cardus D, Vallbona C. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. XII. The effect of bedrest in bone mass and calcium balance. NASA Contract Report. Cr-182, April 1965.
 18. Vogt FB, Spencer WA, Cardus D, Vallbona C. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. XIII. A review of possible mechanisms of orthostatic intolerance to passive tilt. NASA Contract Report, Cr-183, May 1966.
 19. Cardus D, Vallbona C, Vogt FB, Spencer WA, Lipscomb HS, Eik-Nes KB. The effect of bedrest on various parameters of physiological function. XI. Effect of bedrest on plasma levels and urinary excretion of 17-hydro-corticosteroids. NASA Contract Report. Cr-184, 1965
- Cal notar que hi ha algunes diferències petites, probablement entre la data de l'informe i la publicació. Hem seguit les dades que consten en el curriculum que va enviar el mateix David Cardús a l'Acadèmia de Medicina de Catalunya.*
20. Cardus D. O₂ alveolar-arterial tension difference after 10 days recumbency in man. *J Appl Physiol* 1967;23:934-7.
 21. Cardus D, Jaweed M, McTaggart W. Electrical impedance measurements in the arm and the leg during a thirty day bedrest study. *J Gravitat Physiol* 1995;2:70-1.
 22. Vallbona C, Cardus D, Spencer WA, Hoff HE. Patterns of sinus arrhythmia in patients with lesions of the central nervous system. *Am J Cardiol* 1965; 16:379-89.
 23. Cardus D, Spencer WA. Recovery time of heart frequency in healthy men; its relation to age and physical condition. *Arch Physical Med Rehab* 1967;48:71-7.
 24. Cardus D. Computerized unit for a cardiac rehabilitation program. *Arch Physical Med Rehab* 1971;52:416-421.
 25. Cardus D, Fuentes F, Srinivasan R. Cardiac evaluation of a physical rehabilitation program for patients with ischemic heart disease. *Arch Physical Med Rehab* 1975;56:419-25.
 26. Cardus D. Electronic processing of cardiac rehabilitation data. *Med Informatics* 1978;3:15-26.
 27. Cardus D, Mc Taggart WG, Ribas-Cardus F. Exercise training in ischemic heart disease: effect of physical performance and plasma lipids, ACTH and cortisol. *Arch Physical Med Rehab* 1980;61:303-10.
 28. Cardus D, Ribas-Cardus F, Mc Taggart WG. Coronary risk in spinal cord injury: assessment following a multivariate approach. *Arch Physical Med Rehab* 1992;73:930-3.
 29. Cardus D, Mc Taggart WG. The cardiovascular response to AGS. *Physiologist* 1993;36 (1 suppl): S 155-157.
 30. Cardus D, Vallbona C, Spencer WA. Effects of three kinds of artificial respirator on the pulmonary ventilation and arterial blood in patients with chronic respiratory insufficiency. *Dis Chest* 1966;50:297-306.

31. Cardus D. Proprioceptive stimulus in the regulation of pulmonary ventilation in man. *Cardiovasc Res Centre Bull* 1969;8:26-31.
32. Cardus D, Newton L. Development of a computer technique for the on-line processing of respiratory variables. *Comput Biol Med* 1970;1:125-31.
33. Cardus D. Effects of 10 day recumbency on the response to the cycle ergometer test. *Aerospace Med* 1966;37:3-9.
34. Cardus D. Computer processing of data generated by a bicycle ergometer test. *J Sports Med Physical Fitness* 1967;7:155-61.
35. Cardus D, Mc Taggart WG, Young CL. Effect of exercise on determination of total body water by tritium oxide. *J Applied Physiol* 1969;27:1-3.
36. Mc Taggart WG, Cardus D. An analysis of errors in a technique for the combined use of multiple radioisotopes. *Int J Applied Radiation Isotopes* 1969;20: 429-36.
37. Cardus D. Energy expenditure on-the-job: an approach to its assessment. *Arch Physical Med Rehab* 1974;55:260-4.
38. Cardus D, Vera L. Systolic time intervals at rest during exercise. *Cardiology* 1974;59:133-53.
39. Cardus D. Exercise testing: methods and uses. *Exercise Sport Sci Rev* 1978;6:59-103.
40. Fuhrer MJ, Cardus D, Rossi CD. Judgements of the potential benefits of rehabilitation research. *Arch Physical Med Rehab* 1979;60:239-46.
41. Fuhrer HJ, Cardus D, Thrall RM. Proposed rehabilitation research or demonstration projects: estimating target population size. *Arch Physical Med Rehab* 1981;62:156-80.
42. v. nota 4.
43. Claus-Walker J, Cardus D, Griffith D, Halstead LS. Metabolic effects of sodium restriction and thiazides in tetraplegic patients. *Paraplegia* 1977;15:3-10.
44. Cardus D, Mc Taggart WG. Total body water and its distribution in men with spinal cord injury. *Arch Physical Med Rehab* 1984;65:509-12.
45. Cardus D, Mc Taggart WG. Body sodium and potassium in men with spinal cord injury. *Arch Physical Med Rehabilitation* 1985;66:156-9.
46. Cardus D, Mc Taggart WG. Body composition in spinal cord injury. *Arch Physical Med Rehab* 1985;66:257-9.
47. Cardus D, Mc Taggart WG. Electric impedance measurements in quadriplegia. *Arch Physical Med Rehab* 1988;69:186-7.
48. v. nota 18.
49. Cardus D, Ribas-Cardus F, Mc Taggart WG. Lipid profiles in spinal cord injury. *Paraplegia* 1992;30:775-82.
50. v. nota 31.
51. Cardus D. Editorial. Towards a medicine based on the concept of health. *Preventive Med* 1973;2:309-12.
52. Cardus D, Thrall RM. Overview: health and the planning of health care systems. *Preventive Med* 1977;6:134-42.
53. Cardus D. Quantitation in biology and medicine. *J Chron Dis* 1966;19:319-24.
54. Cardus D. Establishing a biomathematics program in a medical school. *J Med Edu* 1967;42:1116-9.
55. Cardus D, Zeigler RK. Heart-beat frequency curves. A mathematical model. *Comput Biomed Res* 1968;1:508-26.
56. Cardus D, Diamandis P, Mc Taggart WG, Campbell S. Development of an artificial gravity sleeper (AGS). *Physiologist* 1990;33 (1 suppl): S112-3.
57. Cardus D, Mc Taggart WG, Campbell S. Progress in the development of an artificial gravity simulator (AGS). *Physiologist* 1991;34 (1 suppl):S224-5.
58. Mc Taggart WG, Cardus D. Coronary risk in a spinal cord injury: assessment following a multivariate approach. *Arch Physical Med Rehab* 1992;73:930-3.
59. v. nota 19.
60. Cardus D, Mc Taggart WG. Artificial gravity as a counter measure of physiological deconditioning in space. *Adv Space Res* 1994;14:409-14.
61. Cardus D. Artificial gravity in space and in medical research. *J Gravitation Physiol* 1994;1:19-22.
62. Cardus D. Cardiovascular effects of a fractional -Gz force during a relatively prolonged exposure. *J Gravitation Physiol* 1996;3:65-7.
63. Cardus D, Mc Taggart WG. Cardiovascular effects of a sustained -Gz force in the horizontal position. *Aviation Space Environment Med* 1997;68: 1099-103.
64. Lian C, Vilenski J, Cardus D. Les syncopes des constipés. *Hôpital* 1954;42:7-10.
65. Gibert Queraltó J, Cardús D. Exploración de la función ventilatoria en el cardiópata. *Rev Port Med Mil* 1965;3:356.
66. Pié A, Vallbona C, Cardús D. Un programa moderno para la enseñanza práctica de la fisiología. *Arch Fac Med Zaragoza* 1962;10:3-16.
67. Cardús D, Vallbona C. Electrónica y enseñanza. *Insula* 1959;162:13.
68. Cardús D, Vallbona C. Acerca de la teoría de la información. *Insula* 1962; 192:10.
69. Cardús D, Llauradó JG. Observaciones prácticas sobre las determinaciones del sodio, potasio y calcio por la fotometría de llama. *Med Clí (Barc)* 1955; 24:193-202.
70. Llauradó JG, Cardús D. El fotómetro de llama en la valoración de la aldosterona, halocortisoles, DOCA y sustancias aldosterosímiles. *Med Clí (Barc)* 1955;25:151-7.
71. Cardús D, MacKinnon H, Wage G. Circulatory effects of changing position in mitral disease. *Br Heart J* 1958;20:233-43.
72. Cartwright RS, Palich WE, Lim TPK, Prosper R, Cardus D. Experiences in extracorporeal circulation. *Am Sur* 1960;26:792-9.
73. Cardus D, Luft UC, Spencer WA, Hoff HE. Considerations of appraisal of physical fitness. *Arch Physical Med Rehab* 1962;43:222-7.
74. Vallbona C, Spencer WA, Cardús D, Dale J. Control of orthostatic hypotension of quadriplegic patients with pressure suit. *Arch Physical Med Rehab* 1963; 44:7-18.
75. Cardus D, Luft UC, Beck B. Measurements of total circulating hemoglobin with the carbon monoxide re-breathing method. *J Lab Clin Med* 1963;61:944-52.
76. Cardus D, Quesada EM, Scott FB. Use of an electromagnetic flowmeter for urine flow measurements. *J Appl Physiol* 1963;18:845-7.
77. Cardus D; Hoff HE. Pulmonary ventilation response to the metabolic action of 2-4 dinitrophenol. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963;144:563-70.
78. Cardus D, Quesada EM, Scott FB. Studies on the dynamics of the bladder. *J Urol* 1963;90:425-33.
79. Luft UC, Cardus D, Lim TPK, Anderson EC, Howarth JL. Physical performance in relation to body size and composition. *Ann NY Acad Sci* 1963;110:795-808.
80. Scott FB, Quesada EM, Cardus D. Studies of the dynamics of micturition. Observations on health men. *J Urol* 1964;92:455-63.

Discurs d'ingrés d'acadèmic corresponent

VALORACIÓ CRÍTICA DE LES TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

Pere N. Barri Ragué

Servei de Medicina de la Reproducció. Departament d' Obstetrícia i Ginecologia. Institut Universitari Dexeus. Barcelona

M'agradaria començar aquestes paraules agraint als il·lustres membres de la Reial Acadèmia de Medicina la seva gentil invitació a ser membre acadèmic corresponent i l'oferir-me l'oportunitat de parlar amb vostès de medicina de la reproducció, la disciplina mèdica a la qual he dedicat tot l'interès científic i l'esforç de la meua vida professional.

Sempre he cregut que la controvèrsia social que han generat les tècniques de reproducció assistida (TRA) era deguda al fet que aquestes tècniques afecten la salut i canvien quelcom tan clàssic com és la manera que els humans tenim de reproduir-nos. Tot el que puguem fer els metges i biòlegs per fer arribar el màxim d'informació a la societat serà bo i ajudarà a evitar la que Jacques Testart definia com a "reproducció espectral".

EPIDEMIOLOGIA

L'espècie humana és, dintre del regne animal, la que té el potencial reproductiu més pobre. Hi ha nombrosos estudis epidemiològics que demostren que la possibilitat que té una parella suposadament fèrtil i en la qual la dona no tingui més de trenta anys d'aconseguir un embaràs en un mes no supera el 25%. En dades de l'OMS, a finals del segle XX s'estimava que hi havia entre 60 i 80 milions de parelles que no podien tenir el fill que desitjaven. A Espanya, i d'acord amb les dades de l'Institut Nacional d'Estadística, es creu que al voltant d'un 19 % de les parelles en edat fèrtil tenen problemes per a reproduir-se. Hi ha estimacions que parlen que cada any 44.000 noves parelles s'incorporen al col·lectiu de parelles estèrils.

Cal tenir en compte que la majoria d' aquestes parelles són simplement subfèrtils i mantenen encara una certa expectativa d'aconseguir una gestació espontàniament. Aquestes possibilitats seran més baixes quan més avançada sigui l'edat de la dona. És evident que la societat actual, que fa una gran pressió professional sobre la dona jove, és responsable del retard amb el qual moltes dones prenen la decisió de tenir el seu primer fill. No oblidem que la fecunditat mensual baixa a un 8 % als 35 anys i a un 3 % als 38.

Hi ha un altre i ben important aspecte a considerar. Com sabem, a Catalunya la natalitat s'ha reduït en un 50 % en els darrers trenta anys. La mitjana de fills per parella en edat fèrtil es d'1,1 i el percentatge de dones que van tenir el seu primer fill més enllà dels 35 anys s'ha incrementat un 30 % en els darrers 10 anys. Aquest fenomen és una mostra més del desequilibri existent entre el Sud, pobre i superpoblat, i el Nord, ric però sense recanvi generacional. Hi ha publicacions nord-americanes que fan referència al acrònim DINK (*double income no kids*), és a dir, al 2 % de les parelles joves nord-americanes que decideixen voluntàriament no tenir fills i gaudir del benestar econòmic que els proporcionen els dos salaris.

CAL MEDICALITZAR LA REPRODUCCIÓ?

En aquesta època d'impregnació ecològica que vivim, sembla molt ofensiva la intromissió mèdica en aspectes tan personals com el procés reproductiu de la nostra espècie. La responsabilitat que tenim els qui ens ocupem de la salut reproductiva no és altra que la d'ajudar al fet que tinguin fills aquells que ho desitgen, i també la de facilitar mitjans anticonceptius adequats a aquelles parelles que decideixen temporalment no tenir-ne.

El ginecòleg ha d'acompanyar la dona durant tota la seva evolució biològica, i hi estableix moltes vegades una relació de coneixement i d'amistat que sol anar més enllà de la simple consulta professional, fet que ajuda sempre a millorar la salut reproductiva de la societat però sense interferir en la intimitat de les persones. Hem d'intentar solucionar els problemes des del respecte a la situació personal de cada parella i no des d'una política demogràfica global.

Totes les anàlisis seran vàlides per a explicar l'aparent pobresa reproductiva d'aquesta generació de *baby-boomers*, de la qual s'esperava que contribuís a compensar el descens de les taxes de natalitat. Una vegada fet el diagnòstic, és el moment que els sociòlegs, els metges i els polítics posem en comú els nostres esforços perquè les parelles joves puguin tenir aviat aquells fills que probablement totes desitgen.

EFICÀCIA DE LES TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

Quins són els resultats que avui ens ofereixen les TRA? És important tenir en compte que els percentatges d'èxit que s'aconsegueixen actualment són molt elevats i en tot cas superiors a les expectatives naturals de concepció que tenen la majoria de parelles que se sotmeten a aquestes tècniques.

1) Si parlem de la inseminació artificial intraconjugual (IAC), habitualment s'obtenen taxes d'embaràs, per mes de tractament, que oscil·len entre el 12 % i el 15 %. Això vol dir que gairebé igualement el 20 %, que és el percentatge natural de concepció de les parelles fèrtils i en les quals l'embaràs s'hauria d'aconseguir en 3 o 4 mesos.

2) En inseminació artificial amb semen de donant anònim (IAD), les taxes són més elevades i habitualment superen el 20 % mensual. En aquesta situació, aconsellem insistir amb aquesta tècnica fins a 4-6 mesos i sempre amb bones expectatives d'èxit.

Recentment hem vist aparèixer cada vegada amb més freqüència, demandes de dones soles, sense parella, que desitgen un fill mitjançant una inseminació de donant i que creen un nou model de família monoparental, permès per la legislació espanyola. Voldria dir que en els darrers 5 anys un 30 % de les IAD que s'han practicat en el nostre Servei han estat per a aquesta indicació.

3) Finalment parlaré dels resultats que obtenim amb la fecundació *in vitro* (FIV). Actualment amb aquesta tècnica hem superat àmpliament el baix rendiment reproductiu de la nostra espècie i és habitual que la majoria de programes de FIV tinguin taxes d'embaràs que se situen al voltant del 40 %. En funció de l'edat de la dona, aquestes taxes poden fins i tot superar el 50 %. No cal que els digui que amb altres tècniques derivades de la FIV, com són la donació d'òocits, arribem moltes vegades al 60 % d'èxits. Com veuen, es pot dir que triplicquem el 20 % de rendiment reproductiu natural de la nostra espècie.

Aquí m'agradaria aprofundir amb la meua anàlisi, fer una mica d'història, i tirar 20 anys enrere i situar-nos a l'inici dels anys 80, moment en el qual vam començar al nostre institut la meravelliosa aventura de posar en marxa un programa de FIV. En aquells moments, érem quatre els equips espanyols que començàvem, amb els pocs coneixements i mitjans d'aquella època, però amb tota la il·lusió del món.

Com probablement tots vostès ja saben, el nostre equip va aconseguir els primers embarassos de Espanya i Amèrica Llatina, i no va ser fins després d'un any que un altre equip espanyol va obtenir gestacions. No vull pecar de poca modèstia en dir que el mateix va passar amb l'obtenció d'embarassos derivats d'embrions congelats, de donació d'òocits, de microinjecció espermàtica (ICSI) i de diagnòstic genètic preimplantacional.

Però, si el nostre equip ha estat capdavanter en totes aquestes tècniques en el nostre país, ha estat, com ens va dir Ro-

bert Edwards, pare com saben de la FIV, per dues raons ben clares. En primer lloc, teníem una estructura piramidal, ben jerarquitzada i impregnada d'amistat entre les persones que constituïem el diguem-ne nucli dur del nostre programa de FIV. Conjuntament amb l'Anna Veiga i la Gloria Calderón, vam treballar molt fort per a demostrar que en el nostre país es podien, amb esforç i il·lusió, assolir els mateixos resultats que uns mesos abans s'havien aconseguit a altres països més potents que el nostre. Però l'aspecte que crec que va ser tant o més rellevant va ser el suport de tot el Departament d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Institut Universitari Dexeus. En els moments difícils dels primers i repetits fracassos, sempre vam tenir el suport i la paraula d'ànim tant d'en Josep Ma. com d'en Santiago Dexeus. No era únicament el suport material o professional de tot el nostre equip, que per suposat vam tenir sempre, sinó el viure permanentment amb nosaltres les nostres angúnies i les nostres inquietuds, sense posar pressió però donant sempre el recolzament necessari per a tirar endavant amb èxit un projecte semblant.

Aquí hi afegim la qualitat tècnica i humana de tots els metges, biòlegs, infermeres, secretàries i altres persones que constitueixen el Servei de Medicina de la Reproducció. Tots ells, amb la seva dedicació constant i la vocació de servei envers els pacients, van ser cabdals. No cal que els digui com d'important va ser el suport de les nostres famílies, que patien i vivien amb nosaltres el dia a dia i l'evolució del nostre treball. Afortunadament, molts d'ells són avui aquí i a tots ells el nostre més sentit agraïment.

Entendran vostès que aquestes i no d'altres van ser les raons del fet que guanyéssim, si m'ho permeten dir, "per golejada", l'amical cursa de la FIV espanyola.

INNOVACIONS

El desenvolupament de les tècniques derivades de la FIV ha permès que poguéssim posar a punt nombroses tècniques que han canviat molts aspectes no ja de la medicina de la reproducció si no de tota la medicina en general.

Així, hem pogut estudiar aspectes moleculars de tot el procés reproductiu que posteriorment s'han aplicat a la clínica i hem contribuït així a resoldre diferents problemes clínics com:

- La reproducció amb mínim risc de les parelles serodiscordants per el VIH.
 - L'obtenció de gestacions amb espermatozoides recuperats directament a través d'una punció testicular.
 - La criopreservació de gàmetes de joves pacients oncològics.
 - La selecció embrionària mitjançant DPI en parelles d'alt risc genètic.
 - L'establiment de línies cel·lulars de cèl·lules mare o *stem cells*, que faran ben aviat possible la medicina regenerativa.
- Aquests són alguns exemples del que ja és una realitat i una petita mostra de tot el que, sense dubte, ens portarà el futur.

COMPLICACIONS DE LES TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

És indubtable que gràcies a l'amplia difusió i a l'alt rendiment de les TRA s'han resolt molts casos d'esterilitat. No obstant això, cal valorar aquestes tècniques des d'una triple perspectiva d'eficiència, cost i risc, tenint sempre en compte les complicacions més freqüents que poden derivar-se de l'aplicació d'aquestes tècniques.

Les complicacions més habituals són:

- L'embaràs múltiple.
- La hiperestimulació ovàrica.
- El càncer ginecològic.

EMBARÀS MÚLTIPLE

A partir de la dècada dels 80, a escala mundial s'ha observat un notable increment en els percentatges de parts múltiples. A Catalunya, des del 1980 fins al 1997, s'ha duplicat la taxa de parts de bessons, mentre que la taxa dels triples s'ha multiplicat per 10, fet realment preocupant tant des del punt de vista mèdic com social i sobretot familiar.

Estem ja en condicions de reduir aquests percentatges, tant en casos d'inseminació artificial, mitjançant l'aplicació de protocols d'estimulació més suaus i d'una monitorització molt estricta de la resposta fol·licular de cada pacient, com en FIV, a través de l'aplicació d'un score que ens permet identificar el nombre ideal d'embrions que han de ser transferits a l'úter de la dona per tal de reduir el risc d'embaràs múltiple sense baixar les taxes d'embaràs. Actualment no transferim mai més de tres embrions i són cada vegada més freqüents les transferències selectives d'1 o 2 embrions.

HIPERESTIMULACIÓ OVÀRICA

Aquest és un quadre greu que afortunadament en la seva forma més severa no es dona en més d'1-2 % dels casos.

Habitualment es produeix per l'acció de la HCG exògena, es manifesta al cap de 7-9 dies de la seva administració i s'agreuja en cas de gestació per la producció de HCG per part de l'embrió. És, com dic, una situació greu de gran desequilibri homeostàtic i hemostàtic que es caracteritza per l'augment de la mida dels ovaris, la gran permeabilitat capil·lar i els canvis vasomotors, que acaben amb una acumulació de líquid en el tercer espai, vasodilatació arterial perifèrica, hipotensió, hemoconcentració, ascitis i hidrotòrax i disfunció renal i hepàtica.

El tractament més adient inclou el repòs, la dieta hiposòdica, els expansors del plasma i els diürètics. No podem oblidar que és una situació greu, potencialment letal, que ha de ser afrontada precoçment i tractada amb molta cura.

CÀNCER GINECOLÒGIC

Les TRA actuals amb els protocols d'estimulació ovàrica habituals, que inclouen el citrat de clomifè i les gonadotropines, han estat invocades com a possibles factors de risc addicionals de les pacients estèrils pel que fa al càncer de mama, d'ovari i d'endometri.

Després d'analitzar els nostres resultats i la bibliografia internacional, podem dir que no hi ha un increment significatiu de risc de patir un càncer ginecològic pel fet d'haver rebut fàrmacs inductors de l'ovulació. El que passa és que la pacient estèril no té la protecció que l'embaràs i l'al·letament matern confereixen a les dones que ja han tingut fills. És dir, el risc es deriva de l'absència de factors de protecció inherent a la condició de pacient estèril però no pel fet d'haver fet cap tipus de tractament.

PROCREÀTICA I SOCIETAT

No hi ha cap dubte que la difusió de les TRA ha comportat una autèntica convulsió social, ja que introdueixen la reproducció sense sexe, permeten observar l'inici de la vida humana i canvien els conceptes clàssics de paternitat, de maternitat i de família. Crec que l'embrió humà no ha de ser ni sacralitzat ni banalitzat, però per a evitar caure en la que diem "reproducció espectacle", les TRA han de ser avaluades amb una òptica pluridisciplinària.

Com diu Fernando Savater, els assumptes de les naixences acostumen a estar falsejats, tant des d'un pseudonaturalisme clerical com des de l'artificialitat diafòrica. Davant d'aquesta situació hi ha dues tendències ben diferenciades.

Hi ha una *tendència tecnicista*, que considera que tot el que és nou és bo, que creu que totes les innovacions han de ser acceptades en nom de les futures aplicacions que poden tenir, i que presenta un concepte utilitarista de l'embrió humà i el situa en espais d'ètica diversa segons el diferent moment cronològic del seu desenvolupament.

Personalment, m'inclino per la *tendència humanista*, que exigeix que el progrés beneficiï l'home i la societat, que comprèn que l'embrió humà mereix tot el respecte que els homes vulguem donar-nos, que accepta que no tots els embrions arriben a ser éssers adults sense oblidar que tots els homes i dones van ser un dia un petit embrió i que, finalment, no promet la felicitat a través de l'artifici il·limitat.

És ben cert, com deia Albert Einstein, que la nostra època es caracteritza per la perfecció dels mitjans i per la confusió dels objectius. No tinc cap dubte que hem de lluitar pel nostre futur, i el pitjor dels futurs seria aquell en el qual la ciència útil no pogués desenvolupar-se a causa de la por derivada de potencials abusos. La informació tècnicament consistent i ben explicada a la societat serà la clau que ens

permetrà avançar en el progrés científic sense perdre el respecte i la consideració per a l'home i per a la societat.
MOLTES GRÀCIES PER LA SEVA ATENCIÓ.

DISCURS DE RESPOSTA AL D'INGRÉS DEL DR. BARRI

Josep M. Dexeus
Acadèmic numerari

El Dr. Barri, amb una llarga trajectòria en el camp de la medicina de la reproducció, durant la qual ha liderat el nostre equip, ha estat capdavanter en totes aquestes tècniques en el nostre país. Del seu ampli currículum *vitae*, jo destacaria, de forma resumida, el següent:

Va néixer a Barcelona el 6 de maig de 1949. Es va llicenciar a la Facultat de Medicina de Barcelona el 1971. Va fer l'especialitat a Barcelona i la va completar a l'estranger (Anglaterra, França, Àustria). Es va doctorar el 1993 amb la tesi *Fecundació in vitro*, amb la qualificació de *cum laude*. És membre actiu i fundador

del Cos Facultatiu de l'Institut Universitari Dexeus i, en l'actualitat, és Cap de Servei de Medicina de la Reproducció. Pere N. Barri és President d'Honor de la Societat Espanyola de Fertilitat i membre de les societats francesa i americana, Membre d'Honor de la *Sociedad Argentina de Esterilidad y Fertilidad*, membre executiu del Comitè de la *European Society*, President de la *Sociedad Latino-americana de la Reproducción* i, finalment, de la *Society of Gynecological Endocrinology*. És membre del comitè editorial de deu revistes de la seva especialitat i *ad hoc reviewer* en dues revistes americanes.

Ha dictat 283 ponències i 172 conferències científiques i ha participat com a professor invitat en nombrosos congressos nacionals i internacionals. El Dr. Barri ha publicat 247 articles científics, 102 dels quals com a primer firmant. També ha publicat llibres científics con *Anticoncepció*, *La fecundación artificial: ciencia y ética*, i *Fertilitat*.

És per a mi un gran plaer i un honor presentar el meu deixeble Pere N. Barri i Raguer com a Membre Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

SOBRE ELS CULTIUS *IN VITRO* DE PROGENITORS MIELOIDES I LA SEVA APLICACIÓ A L'ESTUDI DE LA TROMBOCITÈMIA ESSENCIAL

Lourdes Florensa i Brichs

Els motius que m'han determinat a escollir aquest tema han estat bàsicament dos: el primer és perquè reflecteix una experiència que alhora és personal i de tot el nostre grup; i el segon, perquè el diagnòstic de la trombocitèmia essencial és d'exclusió i els cultius de cèl·lules mare ens permeten confirmar el caràcter mieloproliferatiu d'aquesta malaltia.

L'any 1976, vaig tenir l'oportunitat de contactar amb una unitat de recerca de l'Institut Nacional de la Salut i la Recerca Mèdica de França (INSERM), ubicada en el centre d'estudis nuclears de Grenoble. Allí, sota la direcció de la Dra. Rolande Berthier, vaig entrar en el món de les tècniques de cultiu *in vitro* de cèl·lules mare hemopoètiques. En aquest sentit, va ésser determinant l'article escrit per la Dra. Berthier a la revista oficial de l'INSERM sobre l'aplicació d'aquestes tècniques en el camp de les leucèmies. Em vaig adonar de la importància que podien tenir en l'estudi de diverses hemopaties.

Feia molt poc que simultàniament dos equips d'investigadors, un a Austràlia, dirigit per Bradley i Metcalf, i un altre a Israel, dirigit per Pluznik, havien obtingut per primera vegada i, a partir de cèl·lules mare del moll de l'os de ratolí, el creixement *in vitro* de dos tipus de cèl·lules de la sang: granulòcits i monòcits. L'any 1970, Pike i Robinson adapten aquestes tècniques per al moll de l'os humà. Gairebé simultàniament, Iscove i els seus col·laboradors desenvolupaven el sistema de cultiu per fer créixer els progenitors eritropoètics i obtenir eritroblasts i hematies.

Tots aquests experiments tenien com a base els que van fer inicialment l'any 1961 Till i MacCulloch. Aquests autors, d'una manera molt enginyosa, van demostrar *in vivo* l'existència d'una cèl·lula mare hemopoètica molt indiferenciada en el moll de l'os del ratolí. En trasplantar moll de l'os isogènic a ratolins irradiats a dosis letals, observaven el creixement d'uns nòduls a la melsa que estaven formats per tots els components de la sang, és a dir: eritròcits, leucòcits, megacariòcits formadors de plaquetes i, també, d'unes cèl·lules petites i amb l'aparença d'un limfòcit. En tornar a agafar per micromanipulació les cèl·lules "tipus limfòcit" i tornar-les a inocular en uns altres ratolins també irradiats, van observar com al cap de pocs dies es tornaven a formar uns nòduls esplènics de les mateixes característiques que els primers. Així és com es va

posar en evidència l'existència de la cèl·lula mare hemopoètica amb capacitat de proliferar, madurar i autorenovar-se, qualitats que defineixen la cèl·lula mare. Aquesta cèl·lula, amb la influència del microambient medullar, produeix altres cèl·lules progenitores més madures i compromeses a una o diverses línies mieloides, com la granulomonocítica, l'eritroide i la megacariocítica.

Amb aquests resultats es va configurar l'esquema de treball de l'hemopoesi que s'ha anat modificant amb els anys, a mesura que s'han assolit nous coneixements. Així, l'esquema de l'hemopoesi recull que, en l'home adult, l'hemopoesi o procés de formació de les cèl·lules de la sang es desenvolupa en el moll de l'os i ho fa a partir de les cèl·lules mare hemopoètiques que, també en condicions normals, circulen per la sang perifèrica.

La identificació dels progenitors es pot fer gràcies a la capacitat de produir colònies *in vitro* i, actualment, amb anticossos monoclonals contra antígens de superfície com el CD34.

Amb el cultiu, les cèl·lules proliferen i es diferencien en cèl·lules madures; aquest procés és depenent dels anomenats factors de creixement de colònies (FC) i de les interleucines (IL). D'aquests factors, n'hi ha uns amb capacitat d'estimulació de tot tipus de progenitors i uns altres d'específics d'una línia determinada. La majoria dels FC i IL són produïts per les pròpies cèl·lules del moll de l'os.

El descobriment de cèl·lules mare cultivables *in vitro* obria noves expectatives en el camp de la fisiologia de l'hemopoesi i en el de la fisiopatologia i la teràpia de les malalties hematològiques. A partir d'aquell moment, em vaig plantejar com a principal fita professional dedicar-me al cultiu de cèl·lules mare i obtenir el seu creixement començant pels progenitors granulopoètics.

Les tècniques de cultiu *in vitro* consisteixen a reproduir, amb la màxima aproximació possible, les condicions en què la cèl·lula es desenvolupa *in vivo*. Per aconseguir-ho, tots els sistemes de cultiu consten d'un medi ric en vitamines, aminoàcids, minerals i principis actius, i dels factors de creixement de colònies comuns per a totes les línies mieloides, així com d'un factor de creixement específic i bàsic per a cada línia. Aquests factors de creixement, fins fa poc, s'afegien d'una manera indirecta. Actualment, treballem amb factors estimu-

lants, com el FC granulomonocític, l'eritropoetina i la trombopetina, entre d'altres, obtinguts per enginyeria genètica. Tot es mescla en agar o metilcel·lulosa, que fa de matriu, de manera que les cèl·lules queden immobilitzades i no es desplacen. S'incuba a 37°C i en una atmosfera de CO₂ al 5% durant un període de temps variable que acostuma a ésser de 14 dies. Passat aquest període, es fa la valoració del creixement cel·lular en el microscopi. En les plaques de cultiu s'observen agrupacions d'un nombre variable de cèl·lules que s'anomenen colònies.

Així, per als cultius de les cèl·lules granulomonocítiques, les cèl·lules mare se sembren en el medi de cultiu estàndard, on s'afegeixen els factors estimulants de colònies granulomonopètiques. En les plaques de cultiu apareixen colònies formades per neutròfils i monòcits madurs.

L'any 1978 va ser molt fructífer, amb gran satisfacció i alegria en el nostre laboratori havíem aconseguit fer créixer granulòcits i monòcits madurs a partir de cèl·lules mare del moll de l'os humà. L'any 1980, un cop incorporada a l'equip de la Dra. Woessner a la Unitat d'Hematologia i Oncologia 1973, vaig seguir en aquest camp i producte d'aquesta primera etapa van ésser diverses publicacions, així com la meua tesi doctoral, sobre els estudis dels cultius de progenitors granulomonocítics en les síndromes mielodisplàstiques (SMD), en aquell moment conegudes com a *estats preleucèmics*. En aquests treballs registràvem patrons de creixement característics quant al diagnòstic diferencial de les SMD i a la seva possible evolució cap a la leucèmia aguda.

Durant aquest període de temps, les cèl·lules mare agafaven protagonisme, ja s'estaven aplicant els trasplantaments de moll de l'os en pacients amb hemopaties i malalties genètiques, però *in vitro* encara no s'havia aconseguit cultivar els progenitors megacariocítics humans. L'any 1982 aquesta fita s'assolia gràcies als treballs de Messner. Una vegada més, amb la col·laboració de la Dra. Berthier, vam incorporar la tècnica del cultiu de megacariòcits en el nostre laboratori.

En aquest sistema de cultiu, juntament amb la resta d'ingredients habituals, hi afegim un factor estimulants específic i a la vegada indispensable: la trombopoetina. Les cèl·lules formen colònies de megacariòcits madurs amb formació de plaquetes. Paral·lelament vam incorporar la tècnica de cultiu dels progenitors eritroides utilitzant com a factor estimulants específic l'eritropoetina. En incubar es formen colònies d'eritroblasts i d'eritròcits que, com que són tan rics en hemoglobina, adquireixen el color vermell característic de la sang. El nostre grup fou pioner en el nostre país en la utilització d'aquests mètodes.

A partir d'aquest moment vam dedicar els nostres esforços a aplicar aquestes tècniques de cultius a l'estudi d'una malaltia de la cèl·lula mare hemopoètica, la trombocitèmia essencial (TE). Aquí, a l'interès del laboratori per trobar un marcador diagnòstic de la TE que permetés diferenciar-la de les trombocitosis reactives o secundàries, s'hi va sumar l'interès per part

dels clínics de confirmar el diagnòstic per tal d'escollir el tractament més idoni per als pacients amb aquesta malaltia.

La trombocitèmia essencial (TE) és una síndrome mieloproliferativa crònica (SMPC) caracteritzada per una hiperplàsia megacariocítica a la medulla òssia, que té com a conseqüència un increment persistent de la xifra de plaquetes, per damunt de 600X10⁹/L, a sang perifèrica. Afecta més freqüentment a dones i és excepcional en la infància. La malaltia es manifesta per una tendència a presentar fenòmens trombòtics i/o hemorràgics. Actualment, amb la incorporació sistemàtica del recompte de la xifra de plaquetes amb els analitzadors automàtics hematològics, s'ha incrementat, en les revisions rutinàries, la detecció de pacients asimptomàtics de TE.

La TE no presenta un marcador biològic característic que en permeti la identificació. El seu diagnòstic es fa per exclusió de la resta de SMPC que s'acompanyen de trombocitosis, de les síndromes mielodisplàstiques amb xifres de plaquetes elevades i de les trombocitosis reactives o secundàries a: una inflamació aguda, intervencions quirúrgiques, infeccions, neoplàsies, ferropènia, hemorràgia crònica i asplènia. En aquestes circumstàncies l'augment de la xifra de plaquetes acostuma a ser moderat i desapareix amb el control de la causa responsable de la seva producció. Si bé l'etiologia clínica de les trombocitosis reactives és evident en un bon nombre de casos, en ocasions la trombocitosis no s'acompanya de manifestacions clíniques que permetin atribuir-la a una causa secundària. És per aquest motiu que el diagnòstic diferencial entre la trombocitèmia essencial i una trombocitosis reactiva té molta rellevància clínica, ja que les complicacions hemostàtiques en la TE poden ser imprevisibles i, fins i tot, potencialment mortals. Les implicacions pronòstiques i terapèutiques d'un correcte diagnòstic són òbviament diferents.

El nostre treball sobre la TE va començar a donar els primers fruits. Conjuntament amb el meu company i amic, el Dr. Carles Besses, hematòleg amb acreditada experiència en el camp clínic d'aquesta malaltia, vam estudiar el patró de creixement dels progenitors mieloides en sang perifèrica i vam poder comprovar que, a diferència dels pacients amb TS i de les persones sanes, la majoria de pacients que compleixen els criteris diagnòstics estrictes de TE presenten creixement endogen de colònies eritroides i/o megacariocítiques, és a dir, sense l'addició de factors de creixement en el medi de cultiu. Malgrat que no era un marcador únic de la TE, perquè aquest patró de creixement pot observar-se en la resta de SMPC, podríem inferir que en aquells malalts que reuneixen els criteris clínics de la malaltia podríem afegir la seguretat de la naturalesa mieloproliferativa de la trombocitosis.

És d'interès ressenyar que aquest patró de creixement també s'ha detectat en casos de TE que debuten amb xifres de plaquetes inferiors a 600X10⁹/L i especialment en un grup de pacients que presenten accidents vasculars cerebrals com a primera manifestació de la malaltia.

Fruit dels nostres treballs, entre altres, el creixement endogen de progenitors eritroides i/o megacariocítics actualment s'ha proposat com a criteri diagnòstic positiu de la TE, ja que confereix la característica de procés proliferatiu i, d'altra banda, permet excloure la TR.

Els cultius són tècniques que han estat vigents durant les últimes tres dècades. En els darrers cinc anys s'han produït avenços revolucionaris en el camp de les cèl·lules mare que han fet que l'esquema de l'hemopoesi utilitzat fins molt recentment hagi patit uns canvis importants. Com a conseqüència dels nous coneixements, obtinguts gràcies als cultius *in vitro*, s'ha introduït el terme de *plasticitat* i *potencialitat de la cèl·lula mare*. Avui sabem que la cèl·lula mare hemopoètica té el potencial per generar altres tipus de cèl·lules, a més de les hemopoètiques com ara cèl·lules de l'os, del cartílag, del múscul, de l'endoteli dels vasos sanguinis, cèl·lules epitelials, de la pell, del fetge, del cor o del pulmó.

Els progenitors del moll d'os podrien potencialment esdevenir una alternativa terapèutica, l'anomenada *stem cell therapy*, per a diferents patologies neurodegeneratives, com ara l'esclerosi múltiple, la malaltia de Parkinson i la malaltia de la medulla espinal, per a distròfies musculars, per a malalties cardiovasculars, com l'infart de miocardi, i per a malalties del fetge, entre d'altres. Aquesta teràpia *stem cell* és un clar exemple de l'estreta relació que pot arribar a existir entre la recerca bàsica i la recerca traslacional amb la perspectiva d'espectaculars progressos terapèutics.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Arboix A, Besses C, Acín P, Massons JB, Florensa L, Oliveres M, Sans-Sabrafen J. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke* 1995; 26:1463-6.
2. Berthier R, Douady F, Bost JJ, Sotto JJ, Shaerer R, Laurent M, Hollard D. Etude des cellules formant de clones et agregats (CFC) in vitro du sang et de la moelle de malades atteints de Leucémie Myéloïde Cronique. D En: cultures de cellules hemopoietiques in vitro. Ed INSERM. Paris. Seminaire 10-12 mars 1975.
3. Bradley TR, Metcalf D. The growth of bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1966;44:287-300
4. Florensa L, Nomdedeu B, Gallego S, Brugués RM, Vives Corrons JLI, Rozman C. Cultivos celulares "in vitro" en la leucemia aguda. *Sangre* 1981; 26: 783-6
5. Florensa L, Woessner S, Lafuente R, Sans-Sabrafen J. Aplicación del cultivo "in vitro" de las células formadoras de colonias granulomonocíticas (CFG-GM) de la médula ósea en el estudio de las anemias refractarias. *Sangre (Barc)* 1984; 29: 252-8.
6. Florensa L. Cultivo "in vitro" de células progenitoras granulomonocíticas de médula ósea en los síndromes mielodisplásicos. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 1986.
7. Florensa L, Woessner S, Lafuente R, Vilà RM, Almarcha J, Marill MR, Sans-Sabrafen J. Cultivo "in vitro" de la célula germinal pluripotente de médula ósea humana (CFU-GEMM). Aspectos técnicos, morfológicos convencionales y citoquímicos. *Sangre* 1985; 30: 292-301.
8. Florensa L, Besses C, Almarcha J, Lafuente R, Palau L, Sans-Sabrafen J, Woessner S. Circulating erythroid and megakaryocytic progenitors in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 1989; 43: 417-22.
9. Florensa L, Woessner S, Lafuente R, Buxó J, Almarcha J, Marill MR, Sans-Sabrafen J. In vitro granulopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS) according to the FAB classification. In: Schmalzl F, Mufti GJ (eds). *Myelodysplastic Syndromes*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1992; 222-32.
10. Florensa L, Besses C, Woessner S, Solé F, Acín P, Pedro C, Sans-Sabrafen J. "Endogenous megakaryocyte and erythroid colony formation from blood in essential thrombocythemia". *Leukemia* 1995; 9: 271-3.
11. Florensa L, Coll MT, Woessner S. Cultivo de progenitores megacariocíticos. *Haematologica* 1997; 82:278-86.
12. Florensa L, Zamora L, Besses C, Ortega JJ, Bastida P, Mayayo P, Toll T, Woessner S, Serrano S, Espinet B, Solé F. Cultures of myeloid progenitor cells in pediatric essential thrombocythemia. *Leukemia* 2002; 16: 1876-7.
13. Florensa L, Besses C, Zamora L, Bellosillo B, Espinet B, Serrano S, Woessner S, Solé F. Endogenous erythroid and megakaryocytic circulating progenitors, HUMARA clonality assay and PRV-1 expression are useful tools for diagnosis of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2003 (en premsa).
14. Iscove NN, Sieber F, Winterhalter H. Erythroid colony formation in culture of mouse and human marrow: analysis of the requirement for erythropoietin by gel filtration and affinity chromatography on agarose-concanavalin A. *J Cell Physiol* 1974;83:309-20
15. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization Classification of Tumors. IARC Press, Lyon 2001
16. Martin-Rendon E, Watt S. Stem cell plasticity. *Br J Haematol*. 2003;122:877-91
17. Messner HA, Jamal N, Izaguirre C, the growth of large megakaryocyte colonies from human bone marrow *J Cell Physiol* 1982 Suppl.;1:45-51.
18. Pike B, Robinson WA. Human bone marrow colony growth in agar gel. *J Cell Physiol* 1970; 76 77-84.
19. Pluznick DS, Sachs L. The induction of clones of normal mast cells by substance from conditioned medium. *Exp Cell Res* 1966;43:553-63.

DISCURS DE RESPOSTA AL D'INGRÉS DE LA DRA. FLORENSA

Jordi Sans i Sabrafen
Acadèmic numerari

Em plau molt respondre el discurs d'ingrés de la Dra. Lourdes Florensa a aquesta Reial Acadèmia. Em plau molt perquè la Dra. Florensa forma part del nostre grup hospitalari, de la nostra família hospitalària, des de fa ja 23 anys. Ella ha viscut en primera línia tota la nostra accidentada trajectòria professional, primer a l'Hospital de la Creu Roja de Barcelona, després als hospitals de L'Aliança i, finalment i feliçment, a l'Hospital del Mar. La Dra. Florensa sempre s'ha mantingut identificada amb les inquietuds, l'esperit i els objectius que han justificat el nostre esforç.

La Dra. Florensa es va llicenciar a la nostra Facultat de Medicina del carrer Casanova l'any 1974. Després d'uns anys d'estada al Laboratori Central de Hospital Clínic i al Servei d'Hematologia de l'Hospital de l'Esperança, l'any 1981 es va incorporar a la nostra Unitat d'Hematologia i Oncologia de l'Hospital de la Creu Roja.

La seva trajectòria científica ha estat molt i molt brillant, i ha destacat com a la més estreta col·laboradora de l'Acadèmica Numerària d'aquesta casa, la Dra. Soledad Woessner. La seva contribució al progrés de la citologia a tot l'Estat ha estat molt

important i és reconeguda a tot arreu. Entre nosaltres és la màxima autoritat en l'àmbit dels cultius cel·lulars de progenitors hematopoètics, tema de la seva tesi doctoral i que centra avui el seu discurs, però s'ha ocupat també amb gran prestigi de totes les vessants de la citologia hematològica, des de la morfologia òptica fins a la ultraestructura, i des de la citoquímica a la citoimmunologia i a la citogenètica. Ha estat i és, seguint la seva mestra, una autèntica pancitòloga. Ha desenvolupat una gran tasca docent col·laborant amb la Dra. Woessner en les tres últimes edicions de la *Citología Óptica en el Diagnóstico Hematológico*, llibre de text de la citologia a tots els hospitals espanyols i de l'Amèrica Llatina, i en més de 30 cursos que,

amb la Dra. Woessner, han impartit des de fa més de 23 anys i pels quals han passat tots els citòlegs de l'Estat. És autora de més de 150 publicacions, 90 de les quals en revistes internacionals. Ha participat com a investigadora principal o com a col·laboradora en més de deu projectes subvencionats. Les seves dots humanes i la seva bondat son reconegudes per tothom.

Aquesta és la sòlida personalitat de la Dra. Lourdes Florensa, sobradament mereixedora del reconeixement que rep avui de la nostra institució. Per això, i en nom de tots els seus membres, li lliuro el diploma que l'acredita com a Membre Corresponent.

CLOENDA DE L'ACTE D'INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

Jordi Sans i Sabrafen
President de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

En temps de Nadal, voldria aprofitar aquest esdeveniment d'avui, no solament per glossar les dues magnífiques exposicions que acabem d'escoltar, sino també per trametre a tots vostés i a tota la cooperació uns mots, tal vegada massa extensos, pero que tenen la voluntat de desitjar moltes felicitats a tothom.

Cree que acabem d'assistir a dues magnífiques dissertacions de contingut molt distint, pero que, com succeeix en tants i tants temes de la medicina i de la biologia, les podem aproximar, si més no en alguns deis seus objectius.

El Dr. Barrí i la Dra. Florensa pertanyen a especialitats molt diferents, la Ginecologia i l'Hematologia. El Dr. Barrí ens ha parlat de les tècniques de la reproducció assistida i la Dra. Florensa de tècniques de cultius cel·lulars referides sobretot a l'estudi de la trombocitèmia essencial i al d'altres hemopaties afins. Pero si ens hi fixem bé tots dos ens han parlat de naixements. El Dr. Barri, en efecte, de tècniques que permeten nàixer un ésser huma, un ésser huma que no hauria vingut al món sense la correcta aplicació d'aquestes tècniques. La Dra. Florensa, si bé no ens ho ha manifestat tan explícitament, durant molts anys també ha experimentat el goig de generar naixements d'unes determinades cél·lules, concretament de megacariòcits, de plaquetes i d'altres cél·lules d'estirp hematopoètica. La Dra. Florensa, enlloc de possibilitar el naixement d'un ésser huma integre i complet, com ho ha fet sàviament el Dr. Barri, ha condicionat el naixement d'unes cél·lules concretes pertanyents també a l'ésser huma, amb finalitat diagnòstica i terapèutica. Aquí tenim, dones, dos investigadors que han sabut generar vida "in vitro".

Tot i que fou més transcendent l'experiència del Dr. Barri, no va deixar de ser també emotiva la de la Dra. Florensa. Penso, d'altra banda, que ella, com a investigadora, potser no va viure el seu brillant experiment amb el grau de sentiment amb el qual el vaig viure jo personalment. A mi em va colpir que d'unes cél·lules inespecífiques grises, sense cap vistositat, naixessin, entre d'altres, cél·lules tan vistoses, grosses, amb un nucli ben vermellós i pigmentat i un protoplasma blavós portador de plaquetes, pràcticament idèntiques a les que cada dia reconeixem com a megacariòcits en observar el molí d'os deis malalts. Es tractava d'una cél·lula mare, la cél·lula

mare hematopoètica, amb capacitat d'engrendrar i la Dra. Florensa era capaç de dirigir tot aquest extraordinari procés biològic, era capaç de decidir cap a quina línia diferenciadora volia inclinar la diferenciació, diferenciació que avui dia sabem que desborda l'hematopoesi, ja que aquesta cél·lula mare hematopoètica, tal i com ens ho acaba de dir, pot generar fins i tot os, cartíleg, múscul, cardiomiòcits, hepatòcits, etc. Vaig assistir a aquell naixement autènticament meravellat i fins i tot enfortit científicament. Vaig ser, en efecte, espectador privilegiat d'aquella mena de miracle, al qual després ens hem anat acostumant. A partir d'aquella vivència vaig creure més en la ciència, vaig creure més en el poder de la ciència, vaig viure el que significa investigar, el que significa que l'home assoleixi el nivell de coneixements que li permetin generar cél·lules voluntàriament escollides, a partir d'altres cél·lules aparentment insignificants, pero dotades de la mes noble capacitat diferenciadora. Em va fer reflexionar molt i molt que l'home pogués decidir i aconseguir el tipus de cél·lules que desitja obtenir. Ho acabava de comprovar amb els meus propis ulls.

Ves per on i per pura coincidència, ingressen avui dos acadèmics que han sabut investigar sobre la meravellosa màquina humana, que han sabut interpretar i reproduir els seus secrets. Perquè la naturalesa amaga secrets, amaga perfeccions que l'home va descobrir. L'home no inventa sino que descobreix els codis exactes i profunds que regeixen l'univers, la vida. I l'home quan progressa tècnicament s'humanitza més i més. Perquè es clar que el que l'home aconsegueix a través de la ciència no és artificial, sino que forma part del que és natural, en utilitzar la seva intel·ligència per esbrinar tots els recursos que li ofereix la naturalesa.

I la reflexió sobre el significat vital de! que ens han exposat el Drs. Pere Barri i Lourdes Florensa, ens hauria de portar a pensar que tot el que els humans anem descobrint, ha de ser contemplat amb el major respecte per part de la religiositat sostinguda exclusivament per la fe i sempre naturalment que res atenti contra la llibertat, la dignitat i la justícia. I em perdonaran que, precisament per la transcendència del tema, m'extengui aquí un xic més,

honorant així aquestes dues magnífiques exposicions dels nostres dos nous acadèmics. Perquè tota aquesta perfecció universal que es desenvolupa a través de fórmules matemàtiques precises i exactes, tota aquesta biologia que obeeix tant en la vessant animal com en la vessant vegetal els dissenys d'un DNA comú, tota aquesta presència molecular que configura la nostra vida i que conté àtoms que provenen de les estrelles, i si anem encara més enllà, fins i tot aquests sons misteriosos que anomenem música i que des de l'espai arriben a conmovre la sublimitat bioquímica de la raó i la tal vegada més etèrea del que anomenem ànima, tota aquesta meravella que fa que els dies succeeixin a les nits sense que topin la terra, la lluna, el sol i les gal·làxies, tot això tant i tant immensament admirable, és científicament evident que constitueix una superva unitat còsmica. Aquesta unitat còsmica, amb això acabo, podem identificar-la, si volem, amb una realitat, que ens supera i ens desborda, i a la qual podem designar com a Déu, i a aquesta realitat s'hi pot arribar per camins purament laics, per vies d'aproximació purament científiques i intel·lectuals i independents de la fe. Seria bo i desitjable que en aquest segle que hem començat confluïssin les dues vies, la laica i la religiosa estricta i que col·laboréssim així en l'eliminació de les barreres que separen les civilitzacions i que allunyen els sentiments d'uns homes dels sentiments d'altres homes. Que la trobada del Déu religiós i del Déu laic

confluïssin en un major respecte vers els drets humans, respecte que no significa res si no hi ha el respecte cap el miracle de l'ésser, cap el miracle de l'univers, cap el miracle de la naturalesa, cap el miracle de la nostra existència. Imagineu fins on pot arribar a conduir aquesta selecta incursió humana que han fet els Drs. Barri i Florensa en el procés de la mateixa vida i que ens serveix avui perquè aquesta Reial Acadèmia trameti, a tots, aquests desitjos de Nadal, aquests desitjos de pau que entre tanta guerra i tants enfrontaments sentim ferventment les dones i els homes que valorem el dret de formar part d'aquest immens i perfecte ordre universal, palès en aquests fets extraordinaris que ens acaben de recordar i que ens inviten a valorar-nos a nosaltres mateixos, a valorar els altres éssers i els drets d'aquests altres éssers. Una institució acadèmica es una institució que ha de conrear la reflexió. I demano excuses que, com a president, m'hagi permès aquestes llibertats, aquests vols pel pensament. Crec que les dues brillants biografies que avui aollim tenen el mèrit de despertar els nostres esperits i les nostres inquietuds. En nom de la Reial Acadèmia de Medicina vull expressar l'honor i la satisfacció que tots experimentem amb la incorporació d'aquestes dues personalitats de casa nostra. En nom de tots els seus components em plau expressar-los la meua més sincera i afectuosa felicitació.

Barcelona, 16 de desembre de 2003.

La Fundació Pere Virgili dóna suport a la publicació de la Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

FUNDACIÓ PERE VIRGILI

Patrons Fundadors

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears
Banc Sabadell
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Dr. Antoni Esteve
Fundació Espriu
Fundació Mèdica Catalana
Fundació Puig
Fundació Uriach 1838
Nestlé España S.A.

Membres Honorífics de la Fundació

Almirall Prodesfarma S.A.
CETIR Grup Mèdic
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Uriach 1838
Grup Ferrer Internacional S.A.
Grup Novartis a Espanya
Laboratorios Menarini S.A.
Laboratoris del Dr. Esteve S.A.
Química Farmacéutica Bayer S.A.

Protectors de la Fundació

Grup Bristol Myers Squibb
Laboratoris Astra
Laboratoris Fardi S.A
Sanofi Winthrop S.A.