

Iniciada l'any 1798 amb el llibre "Memorias de la Academia Médico Práctica de la ciudad de Barcelona"
i continuadora directa de:

Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona (1915-1931)

Annals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona (1932-1935)

Anales de Medicina y Cirugía (1945-1982)

Revista de la Real Academia de Medicina de Barcelona (1986-1993)

Any 105, Volum 94, núm. 373

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 34

Núm. 1

GENER-MARÇ 2019

EDITORIAL

La contaminació. La crida dels adolescents 3

SESSIÓ INAUGURAL DEL CURS ACADÈMIC

Lliçó inicial de curs: *Vida Artificial. Un procés emergent. Gabriel Ferraté i Pascual* 4

Paraules del President. *Josep Antoni Bombí* 9

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

Avaluació de l'activitat terapèutica en oncologia. *Jordi Bruix* 12

Aspectes clínics i fisiopatològics de la miocardiopatia alcohòlica. *Joaquim Fernández i Solà* 20

Disruptors endocrins: impacte a la salut femenina. *Camil Castelo-Branco* 27

SESSIONS CIENTÍFIQUES

Els inicis de la consulta de planificació familiar a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Josep Lluís Iglesias i Cortit; Xavier Iglesias i Guiu. 34

CARTA AL DIRECTOR

Algunes dades sobre la continuïtat de l'activitat i família del Sr. Pedro Ramon Calixto

(C. 1856 – 1942), creador de l'Institut Espanyol d'Ortopèdia. *Mireia Ribé i Ramon.* 37

MEDICINA D'OCCITÀNIA

Émile Tédenat, Professor de Cirurgia de Montpeller. *Jacint Corbella i Corbella* 39

VIDA ACADÈMICA

Memòria de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (2018). *Jordi Palés i Argullós.* 41

Composició de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya 48

Premis de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya 52

ICONOGRAFIA DE L'ACADÈMIA

Dr. Pere Domingo i Sanjuan 54

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA



ANY 2019 - VOLUM 34 - NÚMERO 1
GENER - MARÇ

ACADÈMICS NUMERARIS

Francesc Puchal i Mas	Antoni Bayés de Luna
Josep M. Gil-Vernet i Vila	Xavier Forn i Dalmau
Joan Sabater i Tobella	Ramon Segura i Cardona
Antoni Caralps i Riera	Lluís Guerrero i Sala
Jacint Corbella i Corbella	Jaume Bech i Borràs
Joan Uriach i Marsal	Francesc Jané i Carrencà
Ciril Rozman i Borstnar	Francesc Cardellach i López
Francesc Vilardell i Viñas	Manuel Esteller i Badosa
Josep Traserra i Parareda	Lluís Morales i Fochs
Soledat Woessner i Casas	Miquel Bruguera i Cortada
Antoni Cardesa i Garcia	Jordi Palés i Argullós
Josep M. Moragas i Viñas	Xavier Iglesias i Guiu
Josep M. Caralps i Riera	Emili Huguet i Ràmia
Màrius Foz i Sala	Laureà Fernández-Cruz
Gabriel Ferraté i Pascual	Celestino Rey-Joly
Miquel A. Asenjo Sebastián	Joan C. Garcia-Valdecasas
M. Àngels Calvo i Torras	Josep M. Grau i Junyent
Carles Ballús i Pascual	Carme Gomar i Sancho
Jordi Vives i Puiggròs	Evarist Feliu i Frasnado
Edelmira Domènech i Llaberia	Antoni Esteve i Cruella
Josep M. Mascaró i Ballester	Manuel Trias i Folch
Francesc Domènech i Torné	Arcadi Gual i Sala
Manuel Cruz Hernández	Josep Taberner i Caturla
Manuel Camps i Surroca	Jordi Sierra i Gil
Lluís Salleras i Sanmartí	Borja Corcóstequi i Guraya
Lluís Masana i Marin	Elías Campo i Güerri
Guillem López Casasnovas	Antonio Alcaraz i Asensio
Josep Carriere i Pons	Josep M. Gatell i Artigas
Romà Massot i Punyet	J.M. Lailla i Vicens
Joan Viñas i Salas	Tomás Pumarola i Suñé
Joaquim Tornos i Mas	Josep Llupià i Mas
Miquel A. Nalda Felipe	Lina Badimón i Maestro (electe)
Josep A. Bombí i Latorre	Bonaventura Clotet i Sala (electe)
Miquel Vilardell i Tarrés	Eduard Targarona i Soler (electe)
Marc A. Broggi i Trias	Carles Hervàs i Puyal (electe)

ACADÈMICS D'HONOR

Pedro R. David	Àngel G. Pellicer
Frederic Mayor Zaragoza	Pere Brugada
Valentí Fuster de Carulla	Carol W. Greider
Salvador Moncada	Françoise Barré-Sinoussi
Francesc X. Pi-Sunyer i Díaz	Josep Baselga i Torres
James D. Watson	Eugene Braunwald
Carles Cordón	Albert Oriol-Bosch
Joan Massagué	Flair Jose Carrilho

JUNTA DE GOVERN

PRESIDENT:	Josep A. Bombí Latorre
VICEPRESIDENT:	Miquel Vilardell i Tarrés
SECRETARI GENERAL:	Jordi Palés i Argullós
VICESECRETÀRIA:	M. Àngels Calvo i Torras
SECRETARI D'ACTES:	Jordi Sierra i Gil
TRESORERA:	Carme Gomar i Sancho
BIBLIOTECARI:	Lluís Guerrero i Sala
VOCAL PRIMER:	Evarist Feliu i Frasnado
VOCAL SEGON:	Joaquim Tornos i Mas
VOCAL TERCER:	Antoni Esteve i Cruella

EDITA:

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Carrer del Carme, 47
08001- Barcelona
Telèfon: 93.317.16.86
Fax: 93.412.05.98
e-mail: secretaria@ramc.cat
Edició digital: www.ramc.cat
Dipòsit legal: B-3338-86
ISSN: 1133-32866 Rev. R. Acad. Med. Catalunya
Periodicitat trimestral

Director: Jacint Corbella i Corbella
Directora adjunta: Carme Gomar i Sancho
Secretària: Begonya Torres i Gallardo

CONSELL DE REDACCIÓ

Jordi Palés i Argullós (sec. 1ª)	M. Rosa Fenoll i Brunet
Màrius Foz i Sala (sec. 2ª)	Àngel Hernández i Cardona
Josep Traserra i Parareda (sec. 3ª)	Carles Hervàs i Puyal
Lluís Guerrero i Sala (sec. 4ª)	Romà Massot i Punyet
Rogeli Armengol i Millans	Pere Miret i Cuadras
Miquel Balcells i Riba	Ferran Sabaté i Casellas
Edelmira Domènech i Llaberia	Josep M. Simon i Tor

Coordinació editorial: Marc Xifró i Collsamata
Secretaria: M. Àngels Gallegos i Paniello

Impressió i Producció: Trialba

Editorial

LA CONTAMINACIÓ. LA CRIDA DELS ADOLESCENTS

És un tema fonamental en el món d'avui, i s'ha repetit en molts llocs i moltes vegades. Ens hem de referir a la **contaminació química**, perquè la microbiàna, encara que es parlés més de "miasmes" que de contaminants, és un concepte molt antic, en relació amb les epidèmies. L'Acadèmia se n'ha ocupat algunes vegades. Avui tenim una nova aportació important, amb l'anàlisi de la presència dels que es diuen "disruptors endocrins" i el seu impacte en la salut femenina.

L'autor és ginecòleg. Això vol dir que el tema ja ha sobrepassat l'interès dels que es dediquen principalment als aspectes toxicològics generals del tema, sinó que afecta ja al camp d'estudi de cada especialitat, algunes més altres menys. No es tracta només de detectar, en un primer pas, la presència de substàncies que no hi ha de ser; també de mesurar, en un segon pas, la intensitat d'aquesta presència; també, en tercer grau, quin és el mal que hi fa.

Demostat que són substàncies que no hi ha de ser, o hi són en un grau excessiu, i que provoquen alteracions importants, cal anar a un quart pas, prendre mesures per a evitar-ho. Ara estem en aquest punt. Ja es fa, s'ha alçat repetidament la veu d'alarma; es fan reunions, a tots nivells, en què es prenen acords que serien positius. Serien positius si s'apliquessin com cal. És a dir de manera general, i real, en tots els països contaminants, amb el compliment de les normes que es dictessin, i amb seguiment obligatori. El que vol dir: **Compliment obligatori de les normes de prevenció de la contaminació. I això no es fa.**

Ja no és un tema d'un sol país, afecta a tots. Els ésser vius tenen una gran capacitat d'adaptació als canvis del medi, però amb la condició que siguin prou lents, que tinguin temps per adaptar-se. Quan els canvis són més ràpids que la capacitat d'adaptació, aquesta és insuficient i l'espècie se'n ressent i pot arribar a desaparèixer. Ja ho sabem. I els organismes tècnics en fan avisos constants. Els qui han d'aplicar-ho són els polítics, i aquests se'n descuiden, o no són capaços de fer complir els

acords internacionals, o fins i tot bloquegen que es prenguin.

La nostra Acadèmia ha d'expressar una vegada més la seva opinió, i ho fa. A la "gent gran", ens hauria de fer vergonya que ja **hagin de ser grups d'adolescents que avui simbolitza la Greta els que plantegin el tema**, arribant a les planes importants de part de la premsa, i als programes de bona difusió de molts medis visuals, també a campanyes de mòbils, per dir als responsables que ja no poden esperar més a que s'aturi aquest canvi de les condicions de vida del planeta.

Entre els membres de l'Acadèmia, i les activitats que ha promogut, ja fa anys que el tema s'ha tractat en diversos aspectes. Primer la presència de plaguicides des d'un punt de vista extern, en els aliments; la presència, acumulativa, en els nostres teixits. Així el plom, més en els teixits densos (dents, ossos); també plaguicides clorats, el més visible el DDT, en el nostre teixit adipós, i en òrgans més rics en lípids, com el cervell. Els risc vist més tard dels polibromats. També les dioxines que van ser una gran alarma. I la llista va creixent. I treballs experimentals, amb d'alteracions de la reproducció: malformacions en ratolins exposats a dosis creixents de metalls, i altres productes. Cal dir que, en aquest moment, el grup més actiu en treball experimental sobre els efectes de contaminants, i amb una bona difusió internacional, i en tot l'estat, és el de la Universitat Rovira i Virgili. I dos dels seus dos caps més actius són membres corresponents de la nostra Acadèmia. Nosaltres complim en la part d'estudi científic. Però cal també insistir en la sensibilització social. Aquest escrit vol ser un **recolzament als grups d'adolescents** que van ocupant els medis de comunicació per a sensibilitzar encara més als responsables polítics i econòmics que són els responsables d'aquest mal que estan fent per a mantenir la vida a la terra en condicions acceptables, i no haver de fer el que moltes persones, amb un coneixement científic suficient, i bons reconeixements internacionals, ja han apuntat com a solució a la llarga: anar a viure a un altre planeta.

Sessió Inaugural del Curs Acadèmic

LLIÇÓ INICIAL DE CURS: VIDA ARTIFICIAL. UN PROCÉS EMERGENT

Gabriel FERRATÉ i PASCUAL

Excm. Sr. President de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

Molt il·lustres Sres. i Srs. Acadèmics

Senyores i senyors,

Voldria començar, si m'ho permeteu, fent un petit periple pel passat i en relació amb la vostra Acadèmia. Recordo –per exemple– que l'any 1992 vaig abordar el tema “*Home, Robot, Màquina*” enfocant més aviat des del punt de vista de la substitució per màquines o robots d'algunes de les tasques que els humans realitzen en l'entorn industrial i fabril. Així mateix, l'any 1995, en la meua dissertació d'entrada a la vostra Acadèmia, el títol escollit va ser: “*Màquines, Organismes i Sistemes - De la Biorobòtica a la Vida Artificial*”. L'enfoc es va centrar, fonamentalment, en el creixent impacte –en múltiples àmbits de la societat– del creixent desenvolupament de la robòtica en totes les seves dimensions.

En la present ocasió, l'enfoc pretén ser diferent: després d'una visió general del concepte de “vida” se centra en la possibilitat de desenvolupar u obtenir, a partir de components físics o químics naturals, organismes o sistemes amb comportaments similars als dels éssers vius i, per tant, amb capacitat d'auto-reproduir-se.

1. INTRODUCCIÓ

Engenant novament la meua màquina dels records, em ve a la memòria que l'any 1993 –el més de juliol concretament– vaig tenir l'oportunitat de parlar breument amb el biòleg belga Christian de Duve (Premi Nobel per la seva investigació sobre la estructura i l'organització de la cèl·lula) fet que em va impactar i influir fortament. En Christian havia vingut a Barcelona per a participar en un congrés sobre

l'Origen de la Vida que s'hi celebrava sota l'impuls de la UB. A la pregunta de si creia que es podria arribar mai a crear vida en el laboratori, va contestar més o menys: “*n'estic segur, completament segur, si bé no sé quan de temps passarà fins que aquest fet es produeixi...*”.

Si busquem publicacions que parlin de previsions temporals podem esmentar, per exemple, un article del 2007 de Jacob Silverman, a l'Associated Press, que es preguntava: “*Are we 10 years away from artificial life?*”. Dotze anys després de la pregunta de Silverman i un quart de segle posterior a la intuïció de Christian de Duve, és evident que ambdós la van encertar...

Si m'ho permeten, i en referència a l'esmentat article de Silverman, afegiré que també indicava que “*els científics no tenen encara una definició rigorosa del que és la vida*”. Afegiré que no em sorprèn perquè, força sovint, pot resultar molt difícil i –fins i tot gairebé impossible– trobar una definició adequada i consensuada d'un concepte complex, en discussió i evolució.

De fet, la primera Conferència sobre Vida Artificial s'havia produït sis anys enrere, el 1987, a Los Alamos, Nou Mèxic (USA) a instàncies de Christopher Langton, que és també qui va encunyar el nom de Vida Artificial. Donades la seva trajectòria i les seves aportacions crec que se'l pot considerar el “pare” del concepte modern de Vida Artificial. A partir d'aquell moment es va iniciar una allau d'esdeveniments relacionats amb el concepte, el contingut, l'àmbit, les propietats, la materialització, la definició, etc. etc. de la Vida i de la Vida Artificial. La polèmica va ésser, i continua essent, viva i diversa. Vegin la definició que fa Langton de la Vida Artificial:

“La Vida Artificial és l'estudi de sistemes artificials que exhibeixen comportaments característics dels sistemes naturals vius. És la recerca per explicar la vida en qualsevol de les seves possibles manifestacions, sense restringir-se a exemples particulars que han evolucionat en el món. Això inclou experiments químics i biològics, simulacions per computador i plantejaments purament teòrics. Els processos que es produeixen a escales moleculars, socials i evolutives estan subjectes a recerca. L'objectiu final és extreure u obtenir el format lògic dels sistemes vivents”

També va dir:

“La tecnologia microelectrònica i l'enginyeria genètica ens donaran aviat la capacitat de crear nova vida, tant “in silico” com “in vitro”. Aquesta capacitat enfrontarà la humanitat amb alguns dels més grans reptes tècnics, teòrics i ètics que mai se li hagin presentat”.

Tenia tota la raó...

Si analitzem el subjecte de la Vida Artificial amb un enfoc obert i amb una àmplia perspectiva temporal veurem que, malgrat allò que molts de nosaltres puguem inicialment pensar, no és un concepte nouvingut en el nostre entorn cultural i social. Els primers autòmats de que es té coneixement van ésser concebuts durant les tercera i segona centúries abans de C. i es van “demostrar” mitjançant els teoremes d'Heró d'Alexandria, “enginyer”, inventor i matemàtic grec que ho va incloure en el seu llibre “Pneumàtica” sota l'epígraf “Sobre la construcció d'autòmats”. Un altre antecedent molt conegut és l'Ànec de Jacques Vaucanson, amb una complexa i sofisticada estructura mecànica amb més de 4000 peces que, més enllà del moviment, li permetia aparentment menjar, digerir, evacuar, clacar, i llançar-se a un toll d'aigua. També podem fer esment del Turc, jugador d'escacs, que va ser la primera màquina que va derrotar l'home, si bé va resultar ser un frau, ja que amagava una persona –un expert jugador– en el seu interior. Va ser construït el 1770 a Àustria pel baró Von Kempelen.

Molts personatges del món de la cultura, de la ciència i de la indústria, fins arribar als nostres dies, s'han fet preguntes sobre aquest tema. El filòsof Ludwig Wittgenstein es preguntava si una màquina podria pensar i si podria sentir dolor. I ja que estem ara en el món de la cultura i, per tant també de l'art, no puc deixar d'esmentar una experiència especialment impactant que vaig tenir no lluny d'aquí, al Liceu. Es tractava de l'òpera *Els Contes de Hoffmann*, de Jacques Offenbach, en que l'actriu representa Olympia, una robot humanoide que canta la famosa ària.

A començaments dels anys seixanta, Joseph F. Engelberger, físic, enginyer i emprenedor estatunidenc, conegut com el “Pare de la Robòtica Industrial”, va desenvolupar el primer robot industrial –el Unimate– als Estats Units. Engelberger, que afirmava que va ser la lectura del llibre “*Jo Robot*”, d'Asimov, el que el va portar a dedicar la seva vida al món de la robòtica, va ser una peça clau per al desenvolupament de la robòtica, tant en el seu component estructural o mecànic, com en el seu comandament. L'impacte de l'aplicació dels seus productes en els entorns industrials i sanitaris va obrir la porta a la recerca i desenvolupament de sistemes de control cada cop més sofisticats i intel·ligents.

2. VIDA I NO VIDA ...

Que és la vida? Com podem distingir allò que és viu d'allò que no ho és? Què és el que compartim amb bacteries i arbres, mosques i balenes, algues i flors, fongs i lleons, però no amb cristalls, huracans, núvols i volcans? Aquestes són preguntes que podríem considerar “estàndard” en els tractats sobre la vida.

Pel que fa a la segona pregunta, la proposta de diversos autors –encara que no unànime– és que “*la vida és una propietat emergent dels seus components*” ja que tot i que les molècules d'una cèl·lula no estan vives, mitjançant llurs interaccions produeixen o generen propietats en la cèl·lula que nosaltres identifiquem amb la vida, com ara el metabolisme, la robustesa, la reproducció i l'evolució.

A partir del concepte bàsic de que la vida no és una propietat inherent als seus components, sinó a la seva organització, sorgí tota una línia de pensament i de recerca centrada en el modelatge i la simulació del seu comportament. Això portà a Christopher Langton a la seva visió d'aquest àmbit a que m'he referit al començament.

També com a derivada d'aquest enfoc sorgí una teoria –àmpliament acceptada– que classificava la vida artificial en tres categories o universos: la vida artificial “**suau**”, que se centra en la simulació computeritzada –software– de les propietats dels sistemes vius; la vida artificial “**dura**” mitjançant la utilització de robots o de sistemes físics –hardware– per duplicar o imitar els sistemes biològics; i la vida artificial “**humida**” que intenta crear vida artificial a partir de processos i manipulacions químiques en un laboratori. En aquest darrer cas l'objectiu és aconseguir l'obtenció de les que es denominen “*proto-cèl·lules*”, o sigui cèl·lules que tinguin propietats i comportaments similars als de les cèl·lules vives però obtingudes amb components d'origen aliè als sistemes vius.

S'està d'acord, en primer lloc, en que la vida artificial necessita un DNA o “codi genètic” i que, al mateix temps, ha de ser capaç de reproduir-lo i de transmetre-l. Com a conseqüència necessita també un lloc on ubicar-lo, guardar-lo i protegir-lo. Una mena d'embolcall, recipient o “membrana” que manté agrupats el DNA i altres possibles components. Així mateix la cèl·lula ha de ser també permeable per tal de permetre els processos biològics normals i necessaris amb l'entorn –absorció de nutrients– i tan refractària com sigui possible al que podríem anomenar “patògens” externs.

Per tal de crear DNA, alguns científics han proposat utilitzar nucleòtids, que son els elements químics constituents del DNA, introduint-los a l'interior dels embolcalls de les cèl·lules, però aquesta opció, per si mateixa, és incompatible amb la definició més universalment acceptada de la VA, ja que per acoblar els nucleòtids es necessiten “enzims”...

L'estudi de la vida mitjançant la seva simulació ha permès també, de rebot, comprendre millor i

contrastar teories sobre l'ecologia, el comportament social, l'origen de la vida, i fins i tot l'origen de l'univers...

El debat sobre la possibilitat de que l'home pugui crear éssers verdaderament vius, més enllà de la seva descendència biològica no ha acabat. Com veurem més endavant, els conceptes d'intel·ligència i de vida artificials han avivat velles polèmiques i discussions sense fi sobre problemes ètics, morals i legals. La gran pregunta és si estem jugant a ser déus... A aquesta pregunta, els favorables al procés argumenten que la creació de vida artificial és una extensió natural del desig de la humanitat de progrés i de descoberta.

En aquest àmbit podríem fer moltes matisacions. Com que persisteix encara la disputa sobre com avaluar l'èxit del procés, es debat si l'èxit s'ha de basar en la obtenció d'un organisme funcional complex, amb capacitat d'auto-replicació, o n'hi ha prou amb la creació artificial d'un codi genètic auto-replicant.

Com a possible resposta alternativa a l'anterior pregunta alguns també han afirmat que pot ser suficient l'obtenció d'un organisme o microbi que pugui sobreviure –ni que sigui breument– encara que necessiti una bona dosi de supervisió i control extern.

3. VIDA ARTIFICIAL I ORDINADOR

Segons **Stephan Helmreich**, un prestigiós antropòleg que –entre d'altres camps– s'ha especialitzat en l'estudi de la interacció i interdependència entre oceans i fons marins i els micro-organismes vius, així com amb la seva relació amb el canvi climàtic, afirma que el concepte de Vida Artificial és una creació dels científics que veuen els programes de còmput auto-replicants –similars als virus de les computadores– com a noves formes de vida. Diu “*He batejat com la segona naturalesa del silici el món que els investigadors de la vida artificial esperen crear en el ciber-espai*”. Afegeix també que “*quan l'ADN es tradueix a zeros i uns, són possibles noves formes d'imaginar i concebre la vida*”.

Helmreich comenta també, amb un fort esperit crític, que en el moment en que els científics de la vida artificial es veuen a sí mateixos com deus masculins de la creació ciber-espacial, com a Darwins digitals explorant fronteres plètòriques de criatures primitives, els seus programes reflecteixen les representacions de gènere, parentesc i raça que prevalen i dominen en la cultura occidental. Afirmar també que la simulació de la vida mitjançant el silici desafia la pròpia definició de la vida. Com ja havia afirmat jo més amunt, és evident que en el camp de la vida artificial es poden trobar tota mena d'opinions.

Chris Langton, al qual ja m'he referit amb anterioritat, argumentava que la vida artificial ens ha de permetre entendre la vida no solament com la coneixem, sinó també com podria ésser. És un tema prometedora però complex. La vida artificial ens ofereix una oportunitat única de pensar sobre la relació entre la ciència i la natura, entre la representació o modelització de la realitat i la realitat mateixa, entre computadors i biologia Ens ofereix també l'oportunitat de reflexionar sobre la manera en que els nostres mites i les nostres metàfores –la nostra cultura– conformen la nostra manera de veure, interpretar i entendre tot el que es relaciona amb la vida.

4. JUGANT A SER DÉU...

Quan el 2010, el J. Craig Venter Institute, pioner en l'àmbit de la genòmica, va anunciar que havia creat el primer bacteri amb un genoma totalment sintètic, la qual cosa podia ser considerada com la primera fita real assolida en el camp de la vida artificial, es va iniciar –o més bé consolidar– un ampli i sostingut debat entorn de l'ètica, dels avantatges i dels perills que un fet com aquell comportava. En resum, un debat sobre la seva “dimensió moral”.

Pel que fa a la vida artificial s'ha tendit en general a donar una valoració més aviat negativa al concepte de la seva dimensió moral. Per complicar més el tema hi ha un profund i molt insistent debat sobre si cal diferenciar entre els drets, riscos i avantatges dels éssers obtinguts per transformació d'al-

tres éssers mitjançant l'enginyeria de manipulació genètica, en contraposició als creats “ex novo” a partir de la biologia sintètica.

Una expressió que va sorgir, com a conseqüència de les teories i dels avenços presentats, essencialment dirigida a les institucions i persones que hi estaven al darrera, és la de “**Jugar a ser Déu**”, (Playing God, en anglés) expressió trobada amb molta freqüència en les publicacions i articles científics relacionats amb la vida artificial. L'expressió esmentada –i la implícita estigmatització associada que comporta– s'ha produït també, encara que amb menys freqüència, en diversos camps de les ciències de la vida, de la medicina, de la sostenibilitat i medi ambient i, fins i tot, de la política. Al marge de les consideracions de tipus psicològic, social o de creences religioses o personals que es puguin vincular al fenomen, crec que en aquest cas probablement s'hi amaga una certa frustració perquè alguns hagin pogut descobrir, imaginar o assolir fites que altres no han pogut.

Són increïbles els matisos que arriben a aflorar en el debat sobre la manipulació i/o creació d'éssers vius. Així, per exemple, s'arriba a afinar i distingir sobre si l'objecte sobre el que s'actua és fruit de la manipulació genètica d'un organisme preexistent o ha estat obtingut directament per síntesi genètica... la qual cosa deriva de si ha estat creat per un biòleg sintetitzador o bé modificat per un biòleg molecular. També sembla que s'hauria de tenir en compte si ambdós científics han actuat per arrogància o pel desig de controlar la natura... Per tal de complicar més la situació, s'han arribat a discutir segones i terceres derivades d'aquestes condicions de contorn ...

Furgant en la varietat d'interpretacions i de debats generats, podem arribar a trobar elucubracions que arriben a contraposar i comparar, per exemple, les peces de Lego amb els segments del DNA, i la Vida Artificial amb Màquines Vives per tal de poder diferenciar i separar els “Organismes” dels “Artefactes”.

Fins aquí he parlat de temes relacionats amb l'expressió “Jugar a ser Déu”, molt bé... Si m'ho

permeten i em prometen que m'ho perdonaran, m'arriscaré, "mutas mutandis", a fer esment d'una mena d'homotècia palindròmico-oximorònica... (Perdonin, volia dir un "joc de paraules"). Existeix un article que es va publicar a "La Nación", el maig del 2015, que contraposa el concepte de "Jugar a ser Déu" amb el de "Jugar a ser el Diable"... Es refereix al denominat "Angel de la Mort", l'antropòleg, metge i oficial nazi *Josef Mengele* (1911-1979), exterminador de jueus a Auschwitz, sota l'excusa que eren genèticament inferiors.

Fins aquí hem anat exposant, de manera sucinta i simplificada la ingent tasca que s'ha fet, i s'està duent a terme, en relació amb els múltiples aspectes de la vida i de la vida artificial... No voldria, però, deixar passar l'ocasió sense aprofitar-la per referir-me, encara que molt breument, a un efecte "col·lateral" dimanat dels processos i de la

tasca d'alguns del equips humans que hi estan treballant. Em refereixo a la vinculació que s'ha establert entre les simulacions científiques de la Vida Artificial i la de la "Cosmo-Gènesi Artificial".

La qüestió plantejada és: què succeirà amb la Terra i el Sol en un futur llunyà? El futur que auguren les simulacions computacionals fetes fins aquest moment no son gaire esperançadores. Al voltant de 6.000.000.000 d'anys es produirà la fi del nostre sistema solar, i el nostre sol es convertirà en una estrella roja gegant, la qual cosa farà que la superfície de la terra esdevingui massa calenta per donar suport a la vida, tal com la coneixem ara.

La solució sembla senzilla: anar a viure a un altre lloc. De tota manera, malgrat els continuats avenços de la Sanitat i de la Medicina, no crec que ens afecti als presents...

Sessió Inaugural del Curs Acadèmic

PARAULES DEL PRESIDENT

Josep Antoni BOMBÍ LATORRE

President de la RAMC

Molt il·lustres senyores i senyors acadèmics, excel·lentíssim president de la Reial Acadèmia de Farmàcia, il·lustríssim degà de la facultat de Medicina de la UAB, president de la societat Catalana de Transplantament, senyores i senyors,

Com cada any comencem el curs a la nostra institució amb aquest acte solemne d'inauguració.

En primer lloc vull agrair i felicitar al prof. Gabriel Ferrater i Pascual pel seu interessant discurs sobre Vida artificial. Ens ha ofert una visió general del concepte de vida artificial centrada en la possibilitat de desenvolupar éssers vius amb capacitat d'autoreproducció al mateix temps que les controvèrsies i la problemàtica social, econòmica i ètica que ens planteja.

També he de felicitar al Dr. Francesc Jané i Carrencà que passa a la categoria d'acadèmic emèrit. Li haig d'agradir la significativa activitat que fins ara ha dedicat a la RAMC al mateix temps que no tinc cap dubte a demanar-li que continuï col·laborant i ajudant a les nostres activitats. Segur que ho farà, doncs fa molts anys que el conec molt bé i se de la seva capacitat de treball. Enguany es la primera vegada que el pas a emèrit es fa automàticament relacionat amb l'edat després del període de transitorietat dels últims anys.

Una altre felicitació ben merescuda s'ha de fer als premiats en la convocatòria del 2018 als que avui els hem donat el diploma corresponent. Felicitats i moltes gràcies per la seva participació i treball.

Igualment agraeixo la presentació pel nostre secretari general de la memòria per sort resumida i mes assequible i menys feixuga mitjançant les projeccions on queda demostrada la nostra activitat

el darrer any 2018. No repetiré el que ell ja ha dit, només comentaré alguna de les referències per la seva importància.

Malauradament com sempre hem de lamentar la pèrdua de diversos companys que ens han deixat aquest darrer curs; els acadèmics corresponents Drs. Josep Maria Capdevila, Antoni Concellón, Felipe Durazo, Emilio Garcia, Teresa Gallart i Josep Maria Suñe. A tots ells els vam recordar de forma específica en una sessió "In Memoriam" del passat mes de novembre. El mes de desembre ens va deixar també el Dr. Josep Maria Sala i Xampeny membre del patronat de la nostra Fundació Pere Virgili des dels seus inicis, que mostrà sempre un gran esperit de col·laboració i servei. De tota manera hem començat molt malament el nou 2019 doncs ens han deixat 3 companys i amics de gran prestigi els Drs. Josep Maria Domenech i Mateu, el Dr. Julio Vallejo Ruiloba i El Dr. Miquel Munar Ques. Des de aquí també un afectuós record a les seves famílies.

S'han incorporat 4 nous membres numeraris i 15 acadèmics corresponents i de cara al proper any tenim 4 acadèmics numeraris pendents de fer el discurs d'entrada la Dra. Badimon i els drs. Clotet, Hervàs i Targarona i s'han convocat 4 noves places d'acadèmics numeraris, 10 de corresponents i un acadèmic d'honor.

Aquest últim any ha estat políticament especialment convuls, però malgrat això les nostres activitats han continuat com sempre i ha estat un any bastant ple. Hem tingut activitats sovint, quasi setmanalment i a més d'alta qualitat i amb assistència relativament nombrosa en algun d'ells.

S'han realitzat amb tota normalitat les sessions d'entrada dels nous acadèmics, i les sessions permanents dels centenaris i necrològiques. També ja els han comentat les diverses sessions temàtiques i conferències.

Em plau remarcar de forma especial, per la seva novetat, la que es va fer conjuntament amb Farmaindustria, com a Jornada sobre "Innovació Incremental dels Medicaments" coordinada pel Dr. Antoni Esteve i que va tenir un ampli èxit de participació. Esperem que tingui continuïtat en el futur com a compromís nostre envers la indústria farmacèutica que necessitem en suport de la nostra activitat professional i acadèmica i també per que va ser una activitat molt interessant pels assistents.

Va ser un encert també la que es va fer amb el Moviment Hipocràtic per defensar els valors de la nostra professió.

El curs acabat vàrem continuar obrint les nostres portes a la societat desenvolupant activitats en col·laboració amb el MACBA i el CCCB. També es van presentar a casa nostra les conclusions de sanitat elaborades pel Congrés Participatiu de Catalunya i Futur a petició dels Drs. Marina Geli, Josep Ferrer i Miquel Bruguera entre altres. Al setembre també hostatjarem una reunió de la Associació Europea dels Museus de Història de les Ciències Mèdiques..

Ens van sol·licitar permís per filmar a l'edifici diversos mitjans com la TV3 amb un programa especial dedicat a la meteorologia i al nostre acadèmic Dr. Francesc Salvà i Campillo que en fou un pioner fa més de 200 anys. També a la TV Espanyola en un programa per commemorar el III Centenari del naixement el 1717 de l'arquitecte Ventura Rodríguez autor de la nostra seu.

Una activitat que vull remarcar doncs hi tenim una responsabilitat especial va ser el XXè Congrés Internacional d'Història de la Medicina Catalana celebrat a Vic el passat juny i que sota la presidència del Dr. Miquel Ylla-Català va assolir un meritori èxit tant de participació com de presentacions fruit de la seva formidable i feixuga tasca i de la dels comitès organitzador i científic amb la imprescindible

col·laboració de la Facultat de Medicina de la Universitat de Vic –Universitat Central de Catalunya i de la nostra secretaria. Moltes gràcies a tots ells.

Un tema repetitiu en cada inauguració de curs es parlar de les obres de rehabilitació del nostre edifici. Enguany hem tingut alguns entrebancs com ha estat la caiguda del penell i els problemes en la façana que com han vist està revestida per una xarxa després d'un requeriment de l'Ajuntament. Finalment vàrem aconseguir que se'ns entregues el Pla Director promogut per la Diputació de Barcelona. Francament es un pla molt ben desenvolupat, a mes de temporalitzat. En ell s'hi preveu un pressupost total per un milió i mig d'euros que crec massa ajustat, en el que s'hi assenyala una primera fase urgent avaluada en uns 100.000€. Després de converses amb la mateixa Diputació vàrem arribar a l'acord que ens subvencionarien amb 50.000€ per aquesta fase i hem tingut la col·laboració que vull agrair molt especialment dels Laboratoris Gri-fols que ens ha subvencionat els altres 50.000. Per això esperem que en els propers mesos podrem començar. La primera de les actuacions prioritàries definides pel Pla Director per tal d'assegurar la conservació dels bens artístics i documentals consisteix en l'adequació de la planta soterrani on es conserva la biblioteca dels segles XV-XVIII, amb un volum d'uns 978 llibres catalogats. La resta de documentació recollida en aquest arxiu és documentació administrativa i còpia de publicacions realitzades per la RAMC al llarg de la seva història de quasi 250 anys. Per preparar el material darrerament hem procedit al tractament dels llibres i documents a la neteja i desinfecció dels fongs. Aquest proper any l'haurem de dedicar gran part dels esforços en buscar el finançament per la resta d'obres.

Com saben el nostre finançament normal es molt precari doncs les ajudes dels departaments de Salut i Justícia que agraeixo son molt insuficients i per tant encara es mes d'agrar les col·laboracions del COMB i de la Fundació Uriach, i laboratoris Esteve i Almirall. Igualment es importantíssima la aportació voluntària dels mateixos acadèmics numeraris i corresponents i a altres mecenes que també ens

ajuden de forma significativa. També aprofito per felicitar a l'empresa Sternalia per la feina ben feta que fan en el lloguer d'espais per diverses activitats que representen una important entrada econòmica. Sense la col·laboració de tots ells ens seria impossible sobreviure amb les activitats i el manteniment de l'edifici.

Un procés que fa anys que portem en marxa es la digitalització del fons manuscrit del Arxiu Històric. Els hi he de dir que continua avançant i vull assenyalar que hem aprovat incorporar el nostre material a les col·leccions de la Memòria Digital de Catalunya (MDC) del Consorci de Serveis Universitaris de Catalunya per la seva utilització on-line al públic en general.

Des de la Junta de govern hem impulsat diverses novetats. Una ha estat la creació de la Medalla d'Honor de la RAMC per honorar a persones o institucions que ens hagin ajudat de forma extraordinària. També s'ha actualitzat el logotip de la Acadèmia i se'n ha modernitzat i simplificat el seu disseny per als tràmits administratius.

Ja els hi avanço que aquest any també hem de començar a preparar unes importants celebracions de la nostra Historia doncs el proper 4 de maig del 2020 farà 250 anys de la creació d'aquesta institució. Igualment el 2020 es compliran els 50 anys dels congressos d'història de la Medicina Catalana. Aquestes dues importants efemèrides mereixen donar-les una visualització especial ja que no son només importants per nosaltres si no per tota la societat catalana i en especial per l'agraïment a la tasca feta pels nostres avantpassats.

Continuant amb la trajectòria dels últims anys la nostra intenció es obrir cada vegada mes la Reial Acadèmia a la societat no solament com a edifici si no també com a institució i referent en temes sanitaris i incrementar el nombre d'assistents a les

sessions i de forma especial un dels nostres reptes continua sent com fa molts anys l'incrementar l'assistència i la participació dels acadèmics corresponents. A veure si ho millorem!

En l'apartat dels agraïments vull fer esment dels nostres col·laboradors Àngels Gallegos i Marc Xifró per la seva tasca continuada i plena d'il·lusió i eficàcia al igual que a Laura Pérez per la important tasca que està fent en la Biblioteca sota la coordinació del Dr. Guerrero, molt especialment en la reordenació dels llibres i de la neteja del molt material sense interès que ens ocupa un espai molt necessari per poder mantenir dignament el nostre patrimoni històric.

Un agraïment també molt especial al Dr. Corbella i el seus equip de redacció per la imprescindible feina que fan per mantenir el nivell de la nostra Revista de la RAMC i de la Gimbernat.

Com es preceptiu avui toca fer oficial la convocatòria dels premis del 2019 que podran veure tots vostès a la nostra web.

Permetin-me els hi recordi que el proper dimarts 29 tindrem una interessant sessió del Seminari de Educació Mèdica amb el títol "La iatrogènia neix o es fa?: La formació com antídote" moderat pel Dr. Arcadi Gual.

I per acabar vull agrair també a tots els membres acadèmics numeraris i corresponents i altres persones que han participat i/o assistit als nostres actes per la confiança que ens han demostrat ja que en definitiva son els que ens donen el prestigi que tenim com també a tots vostès per haver-nos acompanyat avui.

Moltes gràcies i els hi desitjo, un molt bon any 2019 ple de d'activitats de tot tipus i de salut.

Donem així per inaugurat el nostre any acadèmic.

Ingrés d'Acadèmics corresponents

AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT TERAPÈUTICA EN ONCOLOGIA. CAL EVOLUCIONAR

Jordi BRUIX

Oncologia Hepàtica. Unitat d'Hepatologia. IMDiM

Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

PARAULES CLAU: *Oncologia, Càncer de fetge, Tractament, RECIST*

El desenvolupament de càncer i la seva progressió és una de les causes més prevalents de mort en el moment actual. Fa anys la majoria de càncers es detectaven en fase avançada, quan ja existien símptomes o es descobrien ganglis o masses tumorals per exploració física. En molts malalts no es disposava de tractament amb impacte sobre la supervivència, o el mal estat general del malalt no aconsellava aplicar els tractaments disponibles, que bàsicament eren quimioteràpia i radioteràpia. En aquell moment, l'eficàcia del tractament es mesurava per reducció o creixement del tumor mesurable per palpació o imatges, com radiografia simple de tòrax. En els malalts en que es detectava creixement, és a dir, progressió, el pronòstic era dolent, amb mort a curt termini. Òbviament, en els malalts amb reducció de la mida dels tumors coneguts, la supervivència era millor. Aquesta és la base per considerar que la cirurgia és el millor tractament possible. S'elimina tot focus tumoral conegut de manera que s'aconsegueix una gran resposta al tractament, i es cataloga la intervenció que s'ha fet com curativa. Aquest concepte va portar a introduir la idea de que si existeix resposta positiva al tractament, o fins i tot una eliminació total del tumor en un primer moment, la supervivència millora. Contràriament, si malgrat tractament la malaltia progressa, el pronòstic és dolent. En fase avançada, gairebé terminal, aquesta assumpció és correcta, però en el moment actual el diagnòstic de càncer es fa en una etapa molt més primerenca, degut a la millora de totes les tecnologies de diagnòstic. Aquestes inclouen tant tècniques d'imatge

[ultrasonografia (US), tomografia computeritzada (TC) o ressonància magnètica (RM)] com d'endoscòpia. Aquest avançament del diagnòstic porta a que les definicions i criteris tradicionals per establir el benefici dels tractaments del càncer s'hagin de revisar i, probablement, endegar programes de recerca clínica prospectius per tal de validar els criteris o desenvolupar-ne de nous. Així, la reseció quirúrgica pot obtenir una molt bona resposta inicial, amb eliminació de tots els focus coneguts, però en determinats malalts es pot desenvolupar recurrència de la malaltia aviat durant el seguiment, i la supervivència a llarg termini pot no veure's millorada. Simultàniament, és conegut que la recidiva o progressió després de tractament es veu sempre com un fet negatiu amb implicació de mal pronòstic però, en molts casos, existeix la possibilitat d'aplicar tractament que potencialment resulta eficaç i la supervivència pot no ser afectada.

En aquest document es revisa quina és la base que va donar lloc als criteris actuals, quines són les dades que recolzen l'existència de limitacions en aquestes definicions i com la seva incorporació a la pràctica clínica o a la recerca de nous tractaments pot no ser adient i acurada. Malgrat els conceptes són comuns a tots els càncers i el seu tractament, la majoria d'exemples concrets fan referència a càncer de fetge, que és on s'ha desenvolupat de manera més intensa la visió de la necessitat de refinar els criteris emprats fins ara.

ORIGEN DELS CRITERIS DE RESPOSTA

Com s'ha exposat abans, en absència de tècniques d'imatge modernes l'avaluació de la resposta

es feia per palpació amb utilització o no d'utensilis per mesurar: regles, pinces,... Com que era freqüent que els metges discrepessin en definir canvis de mida, Moertel i cols. van dissenyar un experiment simple per avaluar la concordança entre ells i, d'aquesta manera, desenvolupar uns criteris que oferissin una certa homogeneïtat (1). Així es podrien analitzar les dades de resposta i progressió en els diferents estudis que duïen a terme. Van fabricar unes esferes de cautxú de diferent mida, més petites per simular ganglis del coll i més grans per simular masses abdominals. Les esferes es van tapar amb un llençol de cautxú prim per imitar la pell del coll, i amb un llençol més gruixut per imitar la paret abdominal (Fig.1). Metges experimentats van mesurar la mida de les esferes amb unes pinces o regles expressant el resultat com àrea (multiplicació de diàmetres) i les troballes van ser decebedores. Aquest experiment va constatar que només hi havia una concordança acceptable quan la reducció era superior al 50%. Per tant, es va triar aquest tall com a marcador de resposta positiva. Per contra, en increments de mida, la concordança era igual de dolenta en 25% i en 50% i, per motius de decisió clínica, es va triar el tall de 25%, encara que inicialment es va suggerir emprar també el 50% per creixement. En tots dos sentits es van registrar fases progressions i reduccions. Cal fer esment que aquest era un experiment amb esferes de cautxú, i que no es pot fer servir com una demostració de que els canvis de mida fent servir aquests talls tenen una traducció en millor o pitjor pronòstic, o que uns talls diferents foren més informatius. En aquest estudi també es va debatre quin temps calia esperar per avaluar la resposta, doncs es conegut que hi ha tumors que progressen ràpidament i d'altres que ho fan més lentament. Els autors van suggerir que el més acurat seria cada 60 dies (8 setmanes)(1), i aquest interval és emprat molt freqüentment en recerca i pràctica clínica, independentment del tipus de tumor.

Aquest estudi va ser la base per als primers criteris de resposta al tractament del càncer per part de la Organització Mundial de la Salut (OMS)(2) i que, amb modificacions diverses en funció de si es

pretén fer servir diàmetre màxim, àrea o volum, han donat lloc als criteris actuals de valoració de la resposta coneguts com RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (3) y posteriorment RECIST 1.1 (4).

CRITERIS RECIST

La primera versió RECIST va ser publicada a 2000(3) i l'actual va ser presentada a 2009(4). La seva descripció en detall excedeix aquest text. De forma resumida, l'avaluació es fa en base a lesions diana definides en condicions basals, de les que es mesura el diàmetre i, en funció del que s'observa durant el seguiment en aquestes lesions i en les que no són considerades diana. En funció de reducció de mida tumoral, creixement o aparició de noves lesions, la resposta al tractament es divideix en 4 categories: - Resposta completa, Resposta parcial, - Malaltia estable o - Progressió. Es cataloga de *resposta completa* quan es constata la desaparició de totes les lesions tumorals. *Resposta parcial* es registra quan la suma dels diàmetres de les lesions diana es redueix per sobre del 30%. *Malaltia estable* quan la reducció no supera el 30% i l'increment no excedeix el 20% d'aquesta suma. Finalment, si el creixement supera el 20% es cataloga de *progressió*, i també si apareixen noves lesions tumorals. Durant el seguiment, l'avaluació de la progressió es fa comparant amb la mida mínima aconseguida amb el tractament previ.

D'aquesta manera la resposta inicial al tractament a un temps determinat de seguiment, que habitualment són entre 6 i 8 setmanes, es resumeix en el que es denomina *taxa de control de malaltia* ("Disease control rate" en anglès). Aquesta categoria engloba tant la resposta (completa o parcial) com l'estabilitat, suggerint que l'absència de progressió a curt termini és un senyal d'eficàcia.

La incorporació de progressió tumoral al llarg del temps i després de tractament inicialment efectiu, o fins i tot sense resposta inicial, ha introduït un paràmetre que no era contemplat en absolut quan es van desenvolupar els criteris. Així, la detecció de progressió durant el seguiment dels malalts ha por-

tat a establir com a dades informatives el “temps a progressió” i la “supervivència lliure de progressió”. Es obvi que el mal pronòstic vital dels malalts amb càncer és degut a que el tumor progressa i s’afecten funcions vitals que finalment porten a la mort. Per tant, de manera intuïtiva, té tot el sentit assumir que demorar l’aparició de progressió tumoral o incrementar la supervivència sense progressió ha de traduir-se en una millora de la supervivència.

LIMITACIONS DELS CRITERIS DE RESPOSTA

Com en qualsevol àmbit de la pràctica clínica i la recerca és necessari assegurar que els criteris per prendre decisions i la valoració de qualsevol intervenció terapèutica s’han de basar en dades sòlides, i el seu valor s’ha de mantenir al llarg del temps. Aquesta necessitat és evident en tots els camps de la Medicina. Els criteris i eines que es feien servir fa 20-30 anys s’han refinat, doncs ni la capacitat diagnòstica ni els tractaments són els mateixos que anys enrere. En el cas del càncer, aquesta evolució encara és més intensa. Com s’ha comentat abans, el desenvolupament de les tècniques d’imatge i d’endoscòpia han portat a avançar radicalment el moment del diagnòstic. A banda, s’han incorporat tractaments que són diferents en mecanisme i objectius de la quimioteràpia citotòxica emprada en els inicis de l’Oncologia.

1.- Valoració de la resposta.-

Tradicionalment en Oncologia es considera que absència de resposta es tradueix en manca d’eficàcia del tractament. No obstant, és conegut que hi ha diversos medicaments que, sense tenir resposta, per criteris convencionals tipus RECIST 1.1 s’associen a una millora de la supervivència. Aquest fet és ben conegut en càncer de fetge. El primer medicament que va mostrar un benefici en supervivència va ser el sorafenib (5). Aquest agent és un inhibidor de múltiples tirosin-quinases i, malgrat tenir una taxa de resposta inferior al 5%, indueix una demora en la taxa de progressió i una millora significativa de la supervivència. Posteriorment, s’ha demostrat que altres medicaments (lenvatinib no és inferior a sorafenib, i regorafenib, cabozanti-

nib i ramucirumab(6)) tenen un impacte favorable en la supervivència tant en primera línia com en segona, quan la malaltia progressa malgrat tractament amb sorafenib. Tots quatre agents també tenen una taxa de resposta molt baixa i, per tant, el concepte de “sense resposta al tractament no hi ha benefici de supervivència” queda invalidat. Com aquests fàrmacs són antiangiogènics, la seva administració indueix vasoconstricció arterial i disminueix el cabal sanguini que nodreix el tumor. Aquest efecte vascular es tradueix en una disminució de la captació de contrast en exploracions dinàmiques com TC o MR. S’ha proposat que el canvi en la captació reflecteix activitat terapèutica, però no hi ha evidència que ho demostrï. De fet, a altres tumors com GIST o càncer colorectal s’ha proposat utilitzar aquests canvis de densitat per menor captació de contrast com a marcadors de resposta i millor supervivència. No obstant, en el cas del GIST, la correlació és amb activitat a tomografia per emissió de positrons (PET) i no directament amb supervivència (7).

En altres càncers també s’ha demostrat que, malgrat que els tractaments poden millorar la supervivència, la resposta no és significativa. L’exemple més candent actualment és el que s’observa amb els medicaments immunomoduladors que actuen en els punts de control de la resposta immune (“check-point inhibidors”). Aquests fàrmacs indueixen una activació del sistema immune que ha revolucionat el tractament del càncer. No obstant, si s’avalua la resposta per criteris clàssics es registren progressions, doncs la mida tumoral es pot incrementar en relació a la infiltració immunitària del tumor. Posteriorment es pot assistir a una regressió, i aquesta es pot mantenir durant molt de temps. Per tant, ha estat necessari proposar uns criteris específics per fàrmacs immunomoduladors que s’han denominat iRECIST (8). Aquests contempen creixement inicial sense ser catalogat de progressió, i demoren la valoració de l’eficàcia a moments evolutius més enllà de les habituals 6-8 setmanes.

Per altra banda, s'ha qüestionat fins a quin punt l'important és la magnitud de la resposta (depth of response) i el seu manteniment al llarg del temps. És a dir, és igual una disminució del 35% que una del 75%? O és realment el millor tenir una resposta del 100% com es demana a la cirurgia? Si la resposta intensa és de curta durada i la malaltia recidiva ràpidament, hi ha impacte favorable en la supervivència?

Aquestes limitacions de la valoració convencional de la resposta han portat a expandir la descripció de l'evolució de la càrrega tumoral. Els estudis on s'avaluen nous agents ja no es limiten a descriure la taxa de respostes per RECIST i les seves variants. S'inclouen gràfics de barres on s'aprecien els canvis de mida de diferent magnitud independentment de si excedeixen els talls de progressió o resposta. Com aquests gràfics no informen de la durada de la resposta, s'han incorporat gràfics en forma de teranyina, on la mida tumoral de cada malalt queda reflectida de manera visual. Aquest tipus de gràfics permeten copsar la magnitud de la resposta o progressió i la seva evolució posterior cap a reducció o creixement tumoral o estabilitat a llarg termini.

En els medicaments immunomoduladors, els gràfics d'aquest tipus han servit de base per a la seva aprovació per part de la FDA. S'ha assumit que els malalts que presenten reducció mantinguda durant molt de temps gaudeixen de millor supervivència. No obstant, això segueix sent un tema controvertit, doncs que un subgrup de malalts es beneficiï del tractament no implica que el global de malalts tingui el mateix benefici o no pateixi efectes adversos de gravetat variable. S'ha descrit que alguns malalts tractats amb aquests fàrmacs presenten una hiperprogressió tumoral que no és beneficiosa i, a banda, al voltant d'un 5% poden patir efectes secundaris rellevants en relació a l'activació immune (9,10). La necessitat de ser curós en el balanç entre benefici dels malalts que presenten resposta completa amb un règim terapèutic determinat en front dels riscos que afronten els que no obtenen aquest resultat s'ha debatut en malalties

amb càncer de mama. Malgrat que una proporció significativa de malalties poden gaudir de resposta completa amb determinats tractaments, fins i tot a examen patològic, no és evident que el conjunt de malalties tractades s'hagi beneficiat del tractament (11). Aquesta consideració és ben coneguda en cirurgia. Alguns malalts es beneficien i queden lliures de malaltia, però això no implica operar tots els malalts independent del seu estadi tumoral. S'identifiquen les característiques dels malalts que tindran una bona resposta a cirurgia sense recidiva immediata o gran morbi-mortalitat, i l'indicació de cirurgia es limita a aquells malalts amb perfil adient. Aquesta reflexió recolza que la simple avaluació de la resposta no és prou informativa, i això esdevé cabdal per les agències reguladores a l'hora de decidir l'aprovació dels tractaments.

2.- Valor del temps a progressió i de supervivència lliure de progressió.

Aquests paràmetres són atractius intel·lectualment, però no són plenament informatius. Com s'ha comentat abans, quan el diagnòstic i tractament es feien a fases avançades de la malaltia, l'aparició de progressió era molt propera a la mort, doncs quedava poc recorregut vital (Fig.2). Actualment, el tractament es fa molt més aviat, i l'aparició de progressió pot quedar lluny del moment de la mort. A banda, després d'un primer tractament que pot tenir eficàcia durant un temps, es poden aplicar altres tractaments que poden tenir eficàcia terapèutica i impacte en la supervivència, o no tenir-la. Per tant, la supervivència post-progressió és molt heterogènia (Fig. 2). Això explica que temps a progressió o supervivència lliure de malaltia no siguin uns bons paràmetres informatius de supervivència. En càncer de fetge és ben demostrat que no hi ha cap correlació entre aquests paràmetres i supervivència (12), i l'explicació no rau en el tractament post-progressió. El mateix es pot intuir en altres càncers. Qualsevol metge en contacte amb els malalts sap que el patró de progressió d'un càncer determina un pronòstic diferent. Així, no és el mateix una progressió en forma de afectació ganglionar regional, que en forma de metàstasi dissemina-

da. En càncer de fetge no és el mateix detectar un nòdul addicional en un fetge que ja tenia afectació multifocal, que detectar aparició d'invasió vascular de la vena porta o disseminació extrahepàtica a pulmó o altres dominis (Fig 3)(13). És a dir, no tots els patrons de progressió tenen el mateix impacte pronòstic, i això impedeix que el temps a progressió o la supervivència lliure de progressió siguin paràmetres informatius de manera inequívoca, i es puguin fer servir per demostrar l'efectivitat d'un medicament en malalts amb càncer.

Aquesta rellevància del patró de progressió és poc explorada en altres càncers, però és implícitament reconeguda quan es planteja tractament sistèmic en càncer colorectal (14) o renal (15). Els malalts s'estratifiquen en funció de la localització de la disseminació i també en funció del temps entre tractament i progressió. És a dir, no és simplement la progressió de manera aïllada el que resulta important. Probablement, un objectiu més adient seria diferenciar el tipus de progressió i validar quin patró de progressió i la supervivència lliure d'aquest tipus de progressió es pot correlacionar significativament amb la supervivència dels malalts (12).

Si aquests dubtes en la validesa dels paràmetres d'avaluació són coneguts, hom es pot preguntar per quin motiu es segueixen aplicant. Aquest és un punt clau, i la resposta rau en el fet que els tractaments del càncer han requerit d'assajos clínics d'agents en diverses fases de desenvolupament des de fase 1 a fase 3. En aquest assajos cal aplicar una metodologia homogènia que defineixi com s'estableix l'extensió del tumor, com s'avalua l'activitat del tractament i fins quan es manté. Ja s'ha explicat l'origen de la definició de resposta i les seves limitacions. Com que progressió implicava en el seu moment una mort a curt termini, habitualment precedida d'un deteriorament clínic important, era fàcil assumir que progressió era fracàs del tractament, i que el més adient era interrompre el tractament per evitar patiment innecessari als malalts. Seguint aquest raonament, quan es detecta progressió en un assaig clínic és habi-

tual interrompre el tractament i llavors passar a la següent opció terapèutica, o considerar el malalt per un assaig clínic que novament farà servir el mateix criteri d'interrupció al detectar progressió. En aquest punt cal tenir en compte que el càncer no és una malaltia homogènia, i que els tumors presenten una gran heterogeneïtat molecular en un mateix nòdul, entre diferents nòduls i al llarg de l'evolució. Donat que actualment els tractaments van dirigits a dianes molt concretes, és possible que una part del tumor respongui a la teràpia, però que una clona cel·lular no afectada progressi i, en ser detectada, s'assumeixi fracàs del tractament. Si es segueix la rutina habitual, s'interromp el tractament i, per tant, es perd el benefici en la clona sensible al tractament (16). Així, potser seria més adient afegir un nou tractament enlloc d'interrompre el previ. Aquest dilema no és resolt i cal recerca que permeti identificar la complexitat dels tumors i quin mecanisme molecular és responsable de la progressió que es detecti. La determinació de fragments cel·lulars en sang perifèrica potser serà rellevant en aquesta situació però, a dia d'avui, encara no hi ha una aplicació validada per assistència convencional.

Curiosament, en pràctica clínica convencional fora d'assajos clínics no és infreqüent mantenir tractament quan es considera que la progressió detectada és catalogada de marginal. No hi ha definició per a aquesta categoria, però aquest fet exemplifica que les definicions emprades en assajos clínics no són les mateixes que en pràctica clínica (17-19). Aquesta diferència haurà de ser corregida, doncs tant els assajos com la pràctica clínica s'han de guiar per evidència científica i ser coherents. El contrari pot constituir un problema ètic de primera magnitud.

En resum, cal refinar els criteris d'avaluació del tractament del càncer. Si això no es produeix, és versemblant que l'avaluació de nous medicaments per aquesta malaltia estigui esbiaixada i es descartin agents que poden aportar beneficis de supervivència als malalts. Al mateix temps, l'aplicació de conceptes i criteris poc fiables en la pràctica clínica

convencional pot implicar una presa de decisions poc adient per als malalts. Per tant, és necessari exercir una visió crítica constant en l'àmbit del càncer, al igual que en altres aspectes de la Medicina. Només així es genera recerca que porta a nous conceptes i, en darrer terme, a beneficiar els malalts, que és l'objectiu primer dels metges.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Moertel, C. G. & Hanley, J. A. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer* 1976; 38:388–394.
- 2.- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207–214.
- 3.- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors JNCI 2000;92:205–216.
- 4.- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. . New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer*;45:228-247.
- 5.- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359, 378–390
- 6 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1450-1462.
- 7.- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. **Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.** *J Clin Oncol*. 2007;25:1753-1759.
8. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. [iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics](#). *Lancet Oncol*. 2017;18:e143-e152.
9. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC, Ferte C. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Dec;15(12):748-762.
- 10.- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
11. [Rose BS](#), [Winer EP](#), [Mamon HJ](#). Perils of the Pathologic Complete Response. *J Clin Oncol*. 2016;34:3959-3962.
12. Bruix J, da Fonseca L, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2019, in press)
13. Reig M1, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodriguez-Lopez C, Forner A, Llarch N, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013; 58, 2023–2031.
- 14 Sorbye, H., Kohne, C.-H., Sargent, D. J. & Glimelius, B. Patient characteristics and stratification in medical treatment studies for metastatic colorectal cancer: A proposal for standardization of patient characteristic reporting and stratification. *Ann. Oncol*. 2007;18:1666–1672.
- 15.Takagi T1, Fukuda H2, Kondo T3, Ishihara H2, Yoshida K2, Kobayashi H2, Iizuka J2, Okumi M2, Ishida H2, Tanabe K2.. Prognostic Markers for Refined Stratification of IMDC Intermediate-Risk Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated with First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Target. Oncol*. 2019;14,179–186.
16. Strik HM, Buhk JH, Wrede A, Hoffmann AL, Bock HC, Christmann M, Kaina B. Rechallenge with temozolomide with different scheduling is effective in recurrent malignant gliomas. *Mol Med Rep*. 2008;1:863-867.
17. Oxnard GR1, Morris MJ, Hodi FS, Baker LH, Kris MG, Venook AP, Schwartz LH. When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1534-41.
18. Litière S, Collette S, de Vries EG, Seymour L, Bogaerts J. RECIST - learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:187-192.
19. [Gerwing M](#), [Herrmann K](#), [Helfen A](#), [Schliemann C](#), [Berdel WE](#), [Eisenblätter M](#), [Wildgruber M](#). The beginning of the end for conventional RECIST - novel therapies require novel imaging approaches. [Nat Rev Clin Oncol](#). 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41571-019-0169-5. [Epub ahead of print].


Experiment amb esferes de cautxú on es va definir el grau de concordança en la valoració de creixement o reducció de mida de "tumors".

Avaluació de la mida tumoral per avaluar tractament del càncer

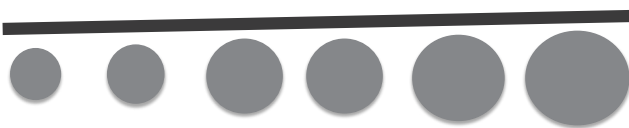
Orígen de mesurar àrea com a criteri de resposta

16 metges experimentats van mesurar 12 esferes (1.8-14.5 cm) amb pinça o regla

Llençol de cautxú de 1.25 cm per imitar pell del coll



Llençol de cautxú de 3.755 cm per imitar paret abdominal

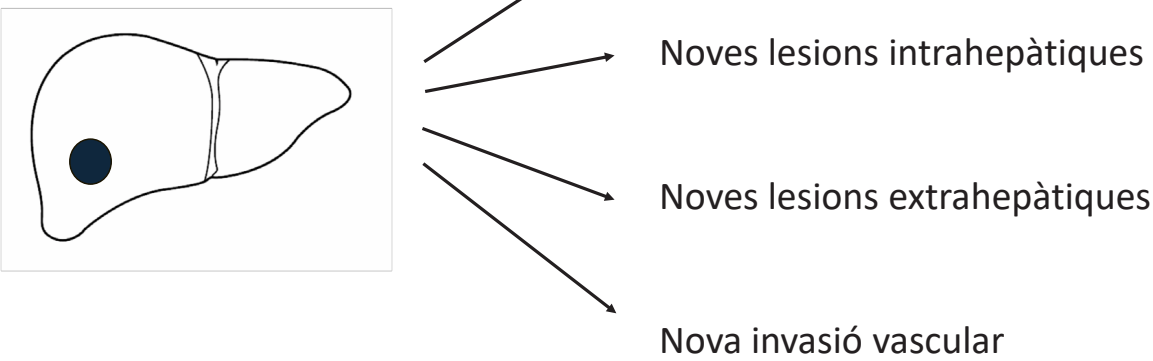


<p>RESPOSTA Reducció > 50% (6.8% fals positius)</p>	<p>PROGRESSIÓ Creixement > 25% (17.8% fals negatius)</p>
---	--

Les dades d'aquest estudi van donar lloc a la definició de resposta o progressió tumoral en els estudis de tractament del càncer.

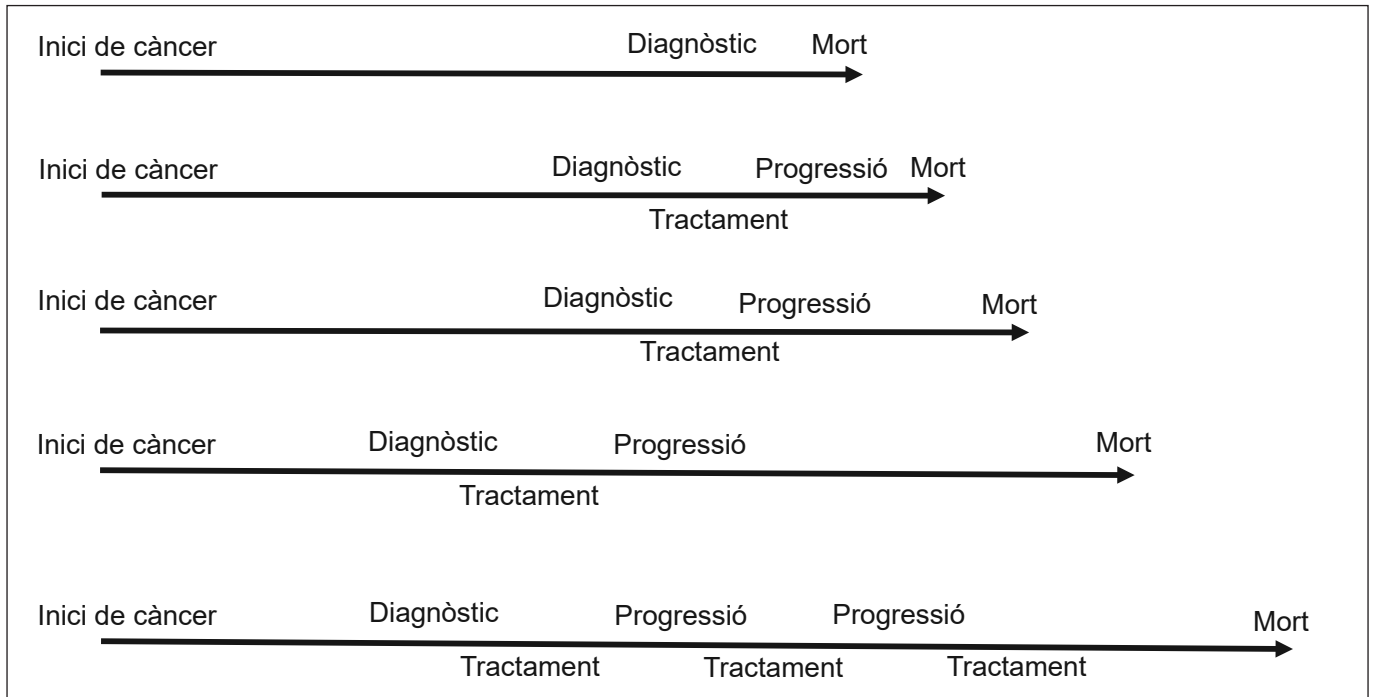
Patrons de progressió en malalts amb càncer de fetge

Patrons de progressió en càncer de fetge



- Creixement intrahepàtic
- Noves lesions intrahepàtiques
- Noves lesions extrahepàtiques
- Nova invasió vascular

No tots els patrons impacten de manera igual en el pronòstic dels malalts. En malalts amb càncer de fetge el pronòstic és significativament pitjor si es desenvolupen noves lesions extrahepàtiques o nova invasió vascular. Per tant, la supervivència post-progressió serà heterogènia.



Es representa la història natural del càncer en diferents temps.

Quan no existia la capacitat diagnòstica actual, els malalts es diagnosticaven sempre en fase avançada, i la progressió tumoral sempre era molt propera a la mort; es va establir la correlació entre progressió tumoral i mal pronòstic.

A mida que el diagnòstic es va avançant, la distància entre progressió i mort s'incrementa. Encara que es disposi de només un tractament, la progressió pot quedar lluny de la mort del malalt i no tenir relació amb el càncer.

Quan es disposa de tractament seqüencial, la distància entre la primera progressió tumoral i la mort creix encara més. Per tant, la correlació entre supervivència lliure de progressió i supervivència es perd progressivament.

Ingrés d'Acadèmics corresponents

ASPECTES CLÍNICS I FISIOPATOLÒGICS DE LA MIOCARDIOPATIA ALCOHÒLICA

Joaquim FERNÁNDEZ i SOLÀ

PARAULES CLAU: alcohol - miocardi - miocardiopatia alcohòlica - patogènia - cardiomiopaties

1.-INTRODUCCIÓ

Excel·lentíssim Senyor President, membres de la Junta i acadèmics proponent. Molt il·lustres senyores i senyors acadèmics Benvolguts familiars, amics i companys.

És per a mi un gran honor poder optar a aquesta posició d'acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. En l'àmbit personal suposa un reconeixement però a la vegada una gran responsabilitat per tal de saber projectar els meus coneixements al nivell exigible per engrandir l'activitat i el prestigi d'aquesta institució.

Per això, en aquesta exposició científica, parlaré de l'àmbit en el qual tinc més experiència: els efectes nocius del consum d'alcohol sobre el cor.

Quan vaig començar la meua activitat professional al Servei de Medicina Interna, a la Clínica Mèdica C de l'Hospital Clínic de Barcelona, dirigida llavors pel Professor Ciril Rozman s'acabava d'engendrar un grup de recerca en malalties musculars, que dirigia el Prof. Alvaro Urbano Márquez. De les múltiples patologies que lesionaven el múscul dels malalts, la més prevalent a l'adult en el nostre medi era la miopatia alcohòlica. Els acadèmics numeraris professors Josep Maria Grau i Francesc Cardellach, Degà de la nostra Facultat, van aprofundir respectivament en les característiques clíniques i histològiques i en el funcionalisme mitocondrial d'aquesta malaltia.

Jo em vaig anar incorporant progressivament a aquest grup de recerca, dedicant-me especial-

ment a les miopaties tòxiques. I el consum abusiu d'alcohol era la causa més freqüent de toxicitat muscular al nostre medi. Vaig plantejar el tema de tesi doctoral, avaluant la relació que hi podia haver entre l'afectació del múscul esquelètic i la del múscul cardíac per l'alcohol. Donat que tots dos teixits corresponen a múscul estriat, tot i les diferències funcionals, vàrem plantejar que l'afectació cardíaca es podria projectar mitjançant la valoració de l'afectació muscular esquelètica. Així, s'evitaria la necessitat de fer biòpsies miocàrdiques, amb menys risc per al malalt, ja que el múscul esquelètic és molt més assequible al diagnòstic que el cardíac.

Finalment, la meua tesi doctoral, "*Miocardiopatia alcohòlica: Correlacions clínico-morfològiques*", que va estar dirigida per professor Álvaro Urbano Márquez i presentada al tribunal presidit per l'acadèmic numerari professor Ciril Rozman, va poder demostrar aquesta correlació tant a nivell clínic com funcional i morfològic entre l'afectació cardíaca i la muscular esquelètica pel consum crònic d'alcohol. Des de llavors, en col·laboració amb els membres del grup de recerca en malalties musculars de l'Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), he continuat el seguiment de malalts amb miocardiopatia alcohòlica. Així hem pogut aprofundir en les característiques clíniques evolutives i en les bases fisiopatològiques d'aquesta peculiar malaltia que avui exposem i que té dos protagonistes: l'etanol com a agent tòxic nociu i el cor com a òrgan receptor del dany.

2.- L'ETANOL

L'alcohol etílic, també anomenat etanol, o de manera col·loquial "alcohol", és una molècula quí-

micament senzilla i de petita mida molecular CH₃-CH₂-OH. A causa de la seva composició, és a la vegada hidró i liposoluble, fet que li confereix una gran difusibilitat per tot el nostre organisme, amb un ampli volum de distribució.

És capaç de travessar les membranes cel·lulars tant externes com internes i arribar directament a les organel·les subcel·lulars (reticle sarcoplasmàtic, mitocondris, ribosomes) i, fins i tot, entrar al nucli de la cèl·lula i interaccionar amb el material genètic, modificant-lo. També és un potent inductor enzimàtic i genera metabòlits actius com l'acetaldèhid, l'acetat o els etil èsters d'àcids grassos. Per tot això, l'etanol és una substància biològicament molt activa amb elevat potencial tòxic.

Els efectes del consum d'alcohol són sistèmics, ja que no hi ha estructura del nostre organisme que se'n lliuri, si bé amb particularitats específiques a cada òrgan o teixit. En general, l'etanol és més tòxic per a les cèl·lules metabòlicament més actives com el fetge o el pàncrees, per a les cèl·lules excitablement com les neurones o els miocardiòcits i també per a les cèl·lules gonadals.

S'ha dit que l'etanol és la droga perfecta. D'una banda és una substància psicòtrofa activa amb marcats efectes sobre el sistema nerviós central, inicialment excitatori però, posteriorment, inhibitori. Provoca una marcada tolerància, fent que el subjecte cada vegada hagi de consumir més quantitat d'etanol per tenir els mateixos efectes. També induïx una marcada dependència, que es manifesta tant a nivell físic (amb sudoració, palpitations, tremolor i agitació), com a nivell psicològic (amb una evident síndrome d'abstinència si cessa sobtadament la seva administració). Pot arribar al *dellirium tremens* com a màxima manifestació de l'abstinència alcohòlica, posant en risc vital el malalt.

D'altra banda, és una droga amb dues cares, com el mateix déu Baco. Té una cara amable i somrient, pròpia de la fase d'eufòria i excitació inicial que causa un efecte plaent. Però a continuació, se segueix d'una cara obscura i trista, degut als seus efectes inhibitoris, amb depressió motora i de ni-

vell de consciència, fins a poder arribar al coma tòxic.

Els efectes plaenters de l'etanol són evidents ja des dels primers minuts del consum. Però els efectes orgànics perjudicials només ho són per consum acumulat al llarg dels anys. Per això, el fet que els efectes nocius no estiguin directament vinculats al consum immediat d'alcohol, fa que es menystingui o que no es reconegui el seu potencial efecte nociu.

3.- EPIDEMIOLOGIA DEL CONSUM D'ETANOL

L'etanol ha estat la droga més consumida per la Humanitat al llarg dels temps. Totes les cultures i races l'han incorporat d'alguna manera. En alguns casos, ha estat una droga amb marcades característiques socials, culturals o fins i tot religioses. La seva àmplia difusió també ha contribuït a banalitzar els seus potencials efectes nocius.

A la Figura 1 es reflecteix l'àmplia difusió que té actualment el consum d'alcohol i la seva distribució entre consumidors actuals o previs i abstemis arreu de 7 regions del món. L'any 2016, un 43% de la població mundial de més de 15 anys era consumidora habitual (consum durant els darrers 12 mesos), amb una mitjana de consum total d'alcohol per càpita de 6,4 litres d'etanol pur per any (14 g/dia). S'estima que actualment un 5,3% de totes les morts i un 5,1% de tots els anys de vida ajustats per discapacitat (*DALYs*) són deguts al consum d'alcohol. De tota manera, hi ha una considerable variació entre països degut a causes sociodemogràfiques, econòmiques, religioses o culturals, sent Europa, Amèrica i l'est d'Àsia els llocs amb més prevalença i major nivell de consum d'alcohol actual.

Respecte al gènere, a igualtat de dosi, les dones són més sensibles als efectes tòxics del consum d'alcohol que els homes. D'altres grups de població com nens o ancians o malalts amb d'altra comorbiditat cardiovascular, neurològica o infecciosa també poden ser més sensibles al consum d'alcohol. A més, l'alcohol potencia l'efecte tòxic d'altres drogues com el tabac o la cocaïna.

4.- EFECTE SISTÈMIC DEL CONSUM D'ETANOL

L'efecte tòxic que el consum d'etanol provoca a tots els òrgans i teixits del nostre organisme es produeix d'una manera dosi-dependent, sigui per consum crònic acumulatiu al llarg de la vida o per consum agut abusiu (≥ 5 dosi per ocasió) (*binge drinking*). L'etanol és una molècula altament reactiva i causa alteració metabòlica, dany oxidatiu i inflamatori als teixits. El seu major impacte es veu al fetge, on es metabolitza, al tracte digestiu, sistema nerviós central i perifèric, sistema cardiovascular i locomotor. El desenvolupament de neoplàsies, dependència, deficiències nutricionals i accidents de trànsit també suposen causes significatives de morbiditat i mortalitat per consum d'alcohol.

5.- EFECTE DEL CONSUM D'ETANOL SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

En relació al sistema cardiovascular, s'accepta que dosis baixes de consum d'etanol (fins a 20 g/dia per a homes i 10 g/dia per a dones) tenen efectes cardioprotectors, especialment pels canvis que indueixen a les lipoproteïnes plasmàtiques i també per l'efecte antiinflamatori. No obstant això, aquests efectes no haurien de portar-nos a recomanar el consum d'alcohol, ja que molts dels estudis realitzats no estan exempts de biaix i els efectes beneficiosos observats es veuen sobrepassats pels efectes nocius no cardiovasculars, el risc de dependència a l'alcohol i la possibilitat d'arribar a una dosi acumulada de risc.

Dosis més altes de consum moderat (20-40 g/dia per a homes i 10-20 g/dia per a dones) o de consum alt (> 60 g/dia per a homes i > 40 g/dia per a dones) indueixen un ampli espectre de dany cardiovascular amb malaltia coronària, disfunció ventricular subclínica, miocardiopatia alcohòlica amb fracció d'ejecció ventricular deprimida, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia arterial perifèrica, accidents cerebrovasculars i mortalitat cardiovascular. A més, també agreugen d'altres factors de risc cardiovascular com la diabetis, la hipertensió i la dislipèmia. A la Taula 1 es refereixen els diferents efectes cardíacs i vasculars del consum de dosis altes d'alcohol.

6.- EFECTES DEL CONSUM D'ALCOHOL SOBRE EL COR

Una de les principals característiques de l'efecte de l'etanol sobre el cor, tant en exposició aguda com crònica, és que té múltiples dianes d'acció, provocant lesió funcional i estructural múltiple i progressiva. Aquests efectes provoquen alteració de l'estructura miocàrdica amb disminució de contractilitat ventricular, arítmies supra i ventriculars i, finalment, insuficiència cardíaca amb increment de risc de mortalitat (Taula 1). De fet, ambdós efectes aguts i crònics es poden veure de manera coexistent. De totes les malalties que l'alcohol pot causar al cor, ens centrarem en la miocardiopatia alcohòlica crònica, que és la conseqüència del dany persistent (habitualment més de 15 anys) del consum de dosis altes d'alcohol sobre el miocardi.

És una malaltia clàssica, ja referida per Hipòcrates IV segles A.C. S'han descrit més de 14 estructures de la cèl.lula miocàrdica que poden ser lesionades per l'alcohol (Figura 2) incloent fosfolípids, canals i transportadors de membrana, proteïnes contràctils sarcomèriques i estructurals del citoesquelet, mitocondris, ribosomes, reticle sarcoplasmàtic, material genètic nuclear, desmosomes i unions intercel.lulars. Aquests múltiples efectes són sinèrgics entre ells i així incrementen el dany final. El dany produït provoca alteració funcional dels sistemes de senyalització intracel.lular, de l'estructura contràctil, de la capacitat energètica, oxidativa i funcional del miocardiòcit fins a induir la seva mort per apoptosi.

A nivell patogènic, ingestes agudes intenses provoquen ràpidament dany inflamatori i oxidatiu amb disfunció ventricular i arítmies. El progressiu dany crònic provoca disminució de la síntesi proteica que afecta tant a proteïnes estructurals com contràctils del miocardi (actina, miosina, titina), disminueix l'homeòstasi energètica mitocondrial, altera la transmissió de senyals intracel.lulars i activa els mecanismes d'apoptosi, portant a la mort cel.lular del miocardiòcit.

A més de l'etanol, els seus principals metabòlits (acetaldehid, acetat i els etil èsters) també afec-

ten la contractilitat cardíaca, provocant disrupció dels mecanismes d'excitació-contracció, inducció de dany oxidatiu i increment de peroxidació lipídica. Com a conseqüència de la progressiva pèrdua de miocardiòcits hi ha hipertròfia compensatòria dels restants i desenvolupament de fibrosi subendocàrdica i intersticial reparadora, funcionalment menys efectiva.

7. MECANISMES DEFENSIVS DEL COR DAVANT L'EFECTE TÒXIC DE L'ALCOHOL

Però el cor no resta passiu davant d'aquesta agressió. Una de les seves característiques remarcables és la capacitat que té per fer front a tots aquests múltiples insults tòxics i, a la vegada, activar mecanismes compensadors, tant en fase aguda com en fase crònica. D'aquesta manera, s'estableix un equilibri, certament inestable, entre el grau de lesió i la capacitat de compensació miocàrdica. En un sentit ampli, s'ha anomenat "remodelat" a aquest conjunt de respostes compensadores que el cor endega per evitar un major dany. Així, el cor estableix un diàleg entre les seves diverses cèl·lules (miocardiòcits, cèl·lules endotelials, fibroblasts) i també amb la resta de l'organisme per obtenir una resposta neuro-humoral protectora enfront de l'agressió de l'alcohol. Això s'anomena el paper "secretor" del cor com a òrgan autocrí i paracrí.

De manera aguda, hi ha una activació de mecanismes compensatoris neuro-hormonals com el sistema nerviós simpàtic, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), així com l'alliberació de pèptids natriürètics i citocines. De manera més mantinguda, s'activen factors antioxidants (*SOD*), antiapoptòtics (*BCL2*), es sobrerregulen els receptors de membrana, s'indueix hipertròfia miocàrdica i s'activen mecanismes de regeneració cel·lular. Inicialment, aquests mecanismes de reparació, poden contrarestar el dany produït i es pot mantenir transitòriament la funcionalitat cardíaca.

No obstant això, a mesura que el dany persisteix i s'intensifica, aquests mecanismes claudiquen i es desenvolupa dany funcional i estructural irreversible fins a arribar a la miocardiopatia alcohòlica es-

tablerta. A nivell clínic, hi ha una fase en la qual, amb exploracions complementàries com l'ecocardiografia, es poden detectar alguns d'aquests fets com la disfunció diastòlica sense que el malalt hagi desenvolupat encara símptomes (fase subclínica). Però, progressivament, el malalt entra en fase clínica, amb aparició de dispnea d'esforç, ortopnea, edemes i episodis d'insuficiència cardíaca congestiva. Aquesta fase és indiferenciada del que succeeix en altres malalties, com la miocardiopatia dilatada idiopàtica o la hipertensiva. La posterior aparició d'arítmies i baixa despesa cardíaca posa en risc vital el malalt.

Evidentment, el pronòstic evolutiu del malalt depèn fonamentalment del grau de consum d'alcohol que mantingui (Figura 3). Ja el mateix Hipòcrates va recomanar "*Que els malalts amb hidropesia no beguin alcohol*". Així, hem vist millores remarcables de malalts que deixen completament el consum d'alcohol, fins a una pràctica normalització de la funció ventricular. Per altra part, els malalts que segueixen consumint dosis altes d'alcohol tenen un deteriorament més ràpid i marcat de la miocardiopatia alcohòlica. En un estudi evolutiu, vam poder observar que els malalts que no deixaven de consumir alcohol, però que el reduïen a una manera més controlada (consum controlat), també eren capaços de millorar en els seus paràmetres funcionals cardíacs (com la fracció d'ejecció ventricular, tot i que menys que els abstemis).

Però els malalts amb miocardiopatia alcohòlica tenen dependència i no és fàcil que puguin deixar completament el seu consum. Per això, vam plantejar com podríem ajudar al fet que aquests malalts poguessin millorar el seu funcionalisme cardíac tot i seguir consumint alcohol.

8.- LES CARDIOQUINES

Hi ha diverses estratègies que s'han plantejat per intentar disminuir el dany miocàrdic induït per l'alcohol (Taula 2). Les principals, intenten disminuir el dany oxidatiu i metabòlic, frenar l'apoptosi, la hipertròfia, o la fibrosi miocàrdica. D'altres estratègies intenten afavorir la regeneració mio-

cardíaca autònoma o heteròlogament. En aquest punt, és rellevant un grup de molècules anomenades cardioquines, que se secreten des de d'altres òrgans (fetge, pàncrees) o des del mateix cor (cardiomioquines) i que intenten controlar aquesta resposta. N'hi han més de 30 descrites amb acció auto o paracrina. En el nostre grup de recerca hem tingut ocasió d'estudiar-ne algunes i veure el seu comportament enfront del consum excessiu d'alcohol, i també respecte al desenvolupament del remodelat miocàrdic.

Unes de les cardioquines més conegudes són els pèptids natriürètics atrial (*ANP*) i cerebral (*BNP*), que responen davant de situacions d'estrès i sobretensió i serveixen com a marcadors de dany miocàrdic. Així, hem corroborat un increment d'*ANP* en consumidors crònics d'alcohol sense remodelat cardíac i també en ratolins sotmesos a dieta rica en alcohol.

La miostatina inhibeix fisiològicament el creixement muscular i cardíac. La seva expressió està sobrerregulada en insuficiència cardíaca, en hipertròfia cardíaca per hipertensió i a l'infart de miocardi. En consumidors excessius d'alcohol hem objectivat una sobrerregulació de la seva expressió miocàrdica, especialment quan desenvolupen remodelat cardíac. Per tant, inhibir l'activació de la miostatina podria ser una diana terapèutica en miocardiopatia alcohòlica.

El factor de creixement semblant a Insulina (*Insulin-like Growth Factor-1*) –*IGF-1*– té un paper important cardioprotector ja que modula el cicle cel·lular i ajuda a la diferenciació i proliferació dels miocardiòcits, inhibint l'apoptosi. En estudis propis, hem evidenciat que el consum crònic d'alcohol redueix significativament l'expressió miocàrdica d'*IGF-1*. Aquesta disminució induïda per alcohol es compensa parcialment en presència de remodelat miocàrdic.

El Factor de creixement fibroblàstic 21 (*Fibroblast Growth Factor 21*)–*FGF21*– és una cardioquina que actua mitjançant el seu receptor β -*Klotho* activant senyals de transducció citoplasmàtica per la via *MAP/ERK*. Així regula l'homeòstasi de la glucosa, la sensibilitat a insulina i la cetogènesi. Es secreta tant al fetge com al múscul esquelètic i cardíac.

Evita l'excessiva hipertròfia miocàrdica, el dany oxidatiu i inflamatori i inhibeix l'apoptosi miocàrdica. En malalts alcohòlics hem evidenciat un increment de *FGF-21* i de la seva expressió ARNm plasmàtica. Igualment, l'expressió immunohistoquímica de *FGF21* en miocardis humans està significativament més elevada en alcohòlics que en controls, especialment quan el cor entra en fase de remodelat. En rates transgèniques (*knockout*) sense *FGF-21* l'alcohol indueix més dany que en les de tipus salvatge (*wild-type*). Així doncs, *FGF21* es sobrerregula tant pel consum d'alcohol com pel remodelat miocàrdic. Administrant *FGF21* es podria també disminuir el grau de dany miocàrdic per alcohol.

Actualment s'estan avaluant d'altres estratègies semblants, que es poden afegir a les anteriors (Figura). Inclouen la inhibició de la hipertròfia miocàrdica excessiva i de les vies d'apoptosi (*RAAS*, sirtuïnes, caspases), la inhibició de la fibrosi (miARNs, *TGF β* , relaxina, *ROCK*, citocines), modificació de l'estrès oxidatiu (leptina, grelina) així com la millora dels mecanismes de regeneració i reparació miocàrdica (modificació de telòcits o aplicació de cèl·lules mare).

Amb totes aquestes estratègies, soles o en combinació, considerem que es pot plantejar en un futur pròxim disposar d'un cert grau de control sobre la progressió de la lesió miocàrdica per etanol, fins i tot en les persones que no cessen completament en el seu consum.

Moltes gràcies per la seva atenció.

TAULA 1. Efectes de dosis altes d'alcohol al sistema cardiovascular

<p>Efectes Cardiovasculars Aguts</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressió transitoria de la contractilitat cardíaca Trastorns de ritme cardíac (<i>'holiday heart syndrome'</i>) Hipertensió Arterial Accidents isquèmics cerebrals transitoris Mort sobtada 	<p>Efectes crònics al cervell</p> <ul style="list-style-type: none"> Accident vascular cerebral isquèmic Accident vascular cerebral hemorràgic Hemorràgia subdural Mortalitat relacionada amb accidents vasculars cerebrals
<p>Efectes crònics al cor</p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunció ventricular (diastòlica i sistòlica) Disfunció Auricular Arítmies cròniques Miocardiopatia alcohòlica <ul style="list-style-type: none"> -Miocardiopatia subclínica -Insuficiència cardíaca - Miocardiopatia dilatada amb FE disminuïda Malaltia coronària (inclou angina i infart de miocardi) Mortalitat Cardiovascular 	<p>Efectes crònics al sistema vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> Aterosclerosi sistèmica Hipertensió Arterial Arteriopatia perifèrica Canvis en perfil lipídic (inclou colesterol LDL i triglicèrids) Diabetis mellitus Canvis en marcadors inflamatoris endotelials Sinèrgia amb d'altres factors de risc vascular (tabac i cocaïna)

TAULA 2. Mecanismes de producció de dany miocàrdic per alcohol i els seus possibles efectors terapèutics.

Mecanismes	Efectors
Interferència amb senyals de transducció calci-dependents	MAPK, TGF- β , PKC, PPAR γ , MMPs, NF- $\kappa\beta$, PAI-1
Disminució dels mecanismes d'acoblament excitació-contracció	Fluxos Intracel.lulars de $[Ca]^{2+}$ Canals tipus-L Ca^{2+}
Inducció de dany oxidatiu	ROS, SOD, acetaldehid
Efecte proinflamatori	IL-2, TNF- α , NF- $\kappa\beta$
Inducció d'apoptosi	FAS, TNF- α , TGF- β , Bax-Bcl-2, caspases
Inducció de fibrosi	TLR-4, TGF- β
Formació d'adductes proteics	Adductes proteïna-etanol Adductes malondialdehid-ADN
Disrupció de la síntesi proteica	Disminució de la síntesi de proteïnes ribosomals, actina, miosina, troponina, titina
Increment de dipòsit de glucogen	glucogen sintase kinasas-3 β , PARP
Activació del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	Renina, angiotensina, aldosterona, p38 MAPK/Smad
Interferència en factors de creixement	Miostatina, grelina, leptina, IGF-1
Interferència en cardiomiòquines reguladores	FGF21. Metrnl
Disminució de la regeneració miocàrdica	Miostatina, IGF-1
Empitjorament del recanvi de la matriu extracel.lular	Estructura citoesquelètica, canals de conexina, desmosomes
Desequilibri entre lesions cardíques / mecanismes de reparació	Apoptosi i necrosis cel.lular, increment de fibrosi miocàrdica, disminució de la regeneració dels miocardiòcits

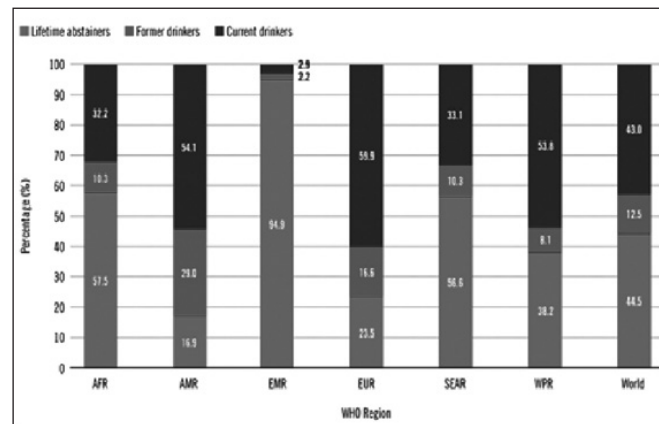
Figura 1: Distribució mundial del consum d'alcohol

WHO Global status report on alcohol and health 2018 (ref 2)

A. Consum per càpita de l'any 2016 en població de > 15 anys (litres d'alcohol pur)



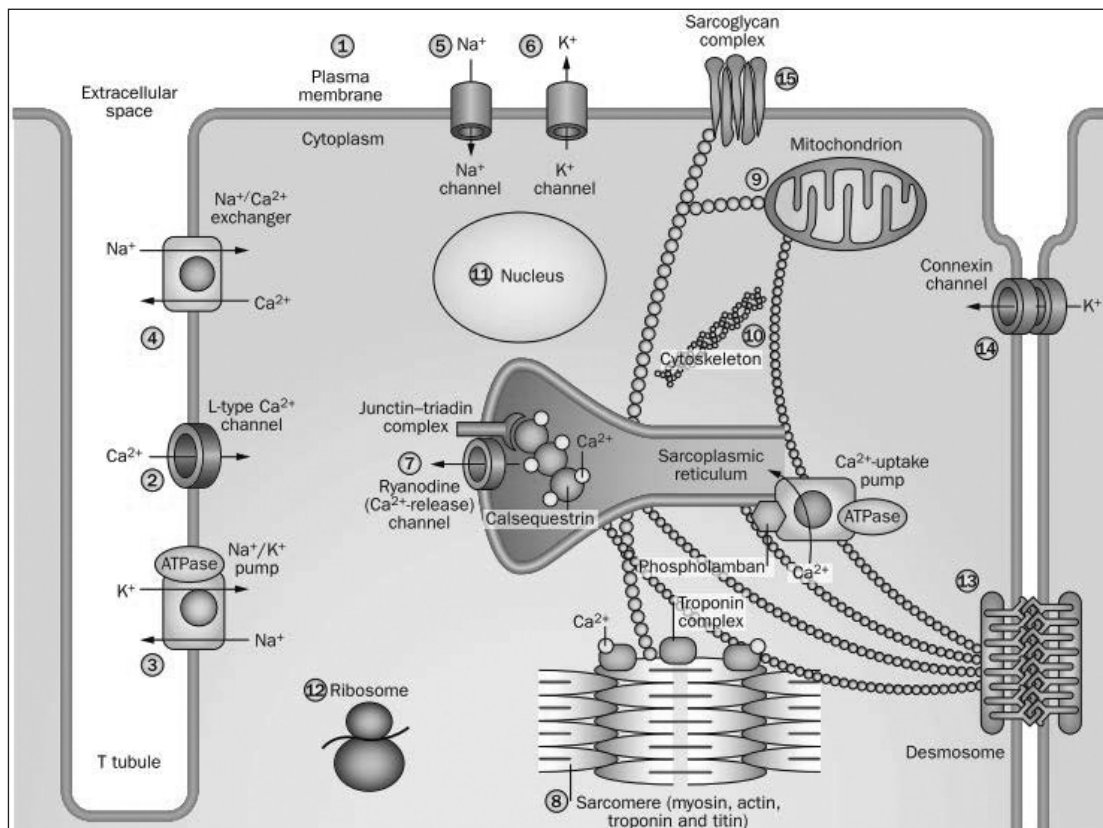
B.- Percentatge de consumidors habituals, antics consumidors i abstemis en població de més de 15 anys en 7 regions del món l'any 2016



AFR=Africa; AMR=Americas; EMR=Eastern Mediterranean; EUR=Europe; SEAR=South-East Asia; WPR=Western Pacific

Figura 2: Diferents efectes de l'etanol en l'estructura i organel·les miocàrdiques.

Modificat de: Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. Nat Rev Cardiol. 2015;12(10):576–87.



(1) Membrana plasmàtica: composició i permeabilitat, senyalització i activació d'apoptosi; (2) Activitat del canal Ca^{2+} tipus-L; (3) Activitat del canal Na^+/K^+ ATPasa; (4) Activitat de l'intercanviador Na^+/Ca^{2+} ; (5) Corrents del canal Na^+ ; (6) Corrents del canal K^+ ; (7) Activitat del canal rianodina; (8) Sensitivitat sarcomèrica a Ca^{2+} , acoblament excitació-contracció, estructura miofibril·lar i expressió proteica (9) funció mitocondrial, incloent activitat del complex respiratori; (10) estructura del citoesquelet; (11) regulació nuclear de la transcripció; (12) síntesi proteica ribosomal; (13) contactes desmosòmics; (14) comunicació de canal conexina; (15) interaccions del complex sarcoglicà

Ingrés d'Acadèmics corresponents

DISRUPTORS ENDOCRINS: IMPACTE A LA SALUT FEMENINA

Camil CASTELO-BRANCO

INTRODUCCIÓ

Un disruptor endocrí (DE) és qualsevol compost químic contaminant del medi ambient que un cop incorporat a un organisme, afecta l'equilibri hormonal del mateix. Els DE són diferents tipus de substàncies químiques usades en una àmplia varietat d'herbicides, fungicides, insecticides, en la indústria del plàstic, en producció de cosmètics i comestibles i són contaminants dels efluent de diverses indústries (McLachlan JA, 2016).

Tots els termes com ara disruptors endocrins, estrògens ambientals, xenoestrògens, moduladors endocrins, hormones ambientals, compostos actius amb efecte hormonal descriuen a aquestes substàncies químiques que són capaces d'alterar l'equilibri hormonal i la regulació del desenvolupament embrionari i, per tant, amb capacitat de provocar efectes adversos sobre la salut d'un organisme o de la seva genètica.

La capacitat que tenen algunes substàncies químiques sintètiques d'interferir en el sistema hormonal humà es coneix des dels anys 40, quan es va començar a utilitzar el fàrmac dietilestilbestrol per prevenir avortaments espontanis. No obstant això, el terme disruptor endocrí es va encunyar 50 anys més tard, el 1991, durant la Conferència de Wingspread (Markey CM 2002), on un grup d'experts en endocrinologia, biologia de la reproducció, toxicologia, biologia marina, ecologia i psiquiatria es van reunir per avaluar els orígens dels efectes adversos observats en estudis epidemiològics de persones i animals salvatges de l'hemisferi nord, incloent afectacions del sistema reproductor i immunitari i càncers en òrgans hormono-dependents entre altres. Els participants van proposar la hipòtesi que els efectes adversos es devien a l'alteració del desenvolupament embrionari i fetal per l'exposició a

contaminants químics, que van denominar disruptors endocrins, expressant la seva preocupació sobre les implicacions per a la salut pública i el medi ambient d'aquests fets.

Per tant, el terme DE defineix un conjunt divers i heterogeni de compostos químics exògens, capaçs d'alterar la síntesi, alliberament, transport, metabolisme, enllaç, acció o eliminació de les hormones naturals en l'organisme. El catàleg de DE és molt ampli i creix dia a dia, comprnent des de productes químics sintetitzats per l'home fins a substàncies que es troben de manera natural en el medi ambient.

UNA MICA D'HISTÒRIA: ESDEVENIMENTS REVELADORS DEL PROBLEMA

El 1962 es va publicar el llibre de Rachel Carson, " Silent Spring ", (Carson R, 2003) divulgant la idea de la persistència en la cadena alimentària dels pesticides organoclorats i la toxicitat reproductiva dels mateixos en certes espècies animals. Aquests fets van atreure l'atenció pública sobre aquests compostos fins llavors considerats innocus. Aviat es va saber que algunes espècies animals que havien acumulat gran quantitat de DDT i derivats presentaven greus problemes reproductius el que va conduir a la prohibició de l'ús d'alguns organoclorats, fet que va ocórrer en 1972 en el cas del DDT sent una de les primeres intervencions de l'Agència de Protecció del Medi Ambient.

Altres observacions relacionades amb l'exposició massiva de poblacions animals han ajudat a entendre el problema de la disrupció hormonal. Un exemple és el que va passar amb la població de caimans del llac Apopka a Florida després de l'exposició al pesticida dicofol/keltà el 1980. Deu anys

més tard la població de caimans va disminuir significativament, augmentat la mortalitat en els ous i la meitat de les cries nascudes morien abans de transcórrer deu dies. Es van trobar femelles adolescents que tenien anormalitats severes en els ovaris i presentaven nivells d'estrògens en sang duplicant del normal i caimans joves mascles fortament feminitzats amb penis anormalment petits i elevats nivells d'estrògens (Woodward AR, 1993).

També s'han observat alteracions en l'expressió del fenotip sexual en peixos. Els peixos mascles capturats en les rodalies de plantes de tractament d'aigües residuals a rius anglesos presentaven característiques sexuals femenines i expressaven la proteïna vitelogenina en el seu fetge. Aquesta dada és força anormal donat que es tracta d'una proteïna sintetitzada en el fetge de les femelles com a resposta a senyals estrogèniques. Diverses substàncies químiques, especialment els alquilfenols van ser identificades com a responsables (Jobling M, 1996, 1998).

Nombrosos estudis han associat les patologies reproductives i endocrines observades en diferents espècies animals amb l'exposició a contaminants ambientals de compostos amb activitat hormonal. Entre els efectes evidenciats figuren alteracions de la funció tiroïdal en aus i peixos, disminució de la fertilitat en aus, peixos, mol·luscs i mamífers, disminució de l'eficàcia en el procés d'incubació en peixos, aus i tortugues, demasculinització i feminització de peixos mascles, aus i mamífers, defeminització i masculinització de peixos femelles, gastròpodes i aus i finalment alteracions del sistema immune en aus i mamífers (Colborn & Clement 1992; Daston GP, 2003; Ashby J 1997).

Tota aquesta evidència va permetre la signatura del Conveni d'Estocolm el 23 de maig de 2001 en el qual es van regular 12 productes químics inclouent productes produïts intencionalment, com ara: pesticides, Bifenils-policlorats (PCBs), dioxines i furans. Actualment hi ha 181 països que han ratificat el conveni. Després d'una reunió a Dakar el 2004 la llista es va ampliar a 17 substàncies: DDT, Aldrina, Clordà, Dieldrina, Endrina, Hepaclor, Mirex, Toxafè,

Dioxines, Furans, PCB, Hexaclorobenzè, Pentabromo-difenil-èter, Hexabromobifenil, Lindà i perfluorooctosulfonats (PFOS). A la taula 1 es destaquen els DE més comuns i les seves fonts d'exposició.

ENUNCIATS GENERALS

Tot i que les pautes de presentació dels efectes causats pels disruptors endocrins varien d'una espècie a una altra i són específics de cada substància química, es poden formular quatre enunciats generals referents a la seva manera d'acció (Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: The wildlife/human connection, 1999):

1. Els efectes dels contaminants poden ser diferents sobre l'embrió, el fetus, l'organisme perinatal o l'adult.
2. Els efectes es manifesten amb major freqüència en la progènie que en el progenitor exposat.
3. El moment de l'exposició en l'organisme en desenvolupament és decisiu per determinar el caràcter, la gravetat i la seva evolució.
4. Encara que l'exposició crítica tingui lloc durant el desenvolupament embrionari, les manifestacions poden no ser evidents fins a la maduresa de l'individu

MECANISME I MODE D'ACCIÓ

Conèixer els mecanismes i modes d'acció dels diferents DE és una de les prioritats en aquest camp i s'han descrit diferents formes per les quals els DE poden alterar l'equilibri hormonal (Figura 1):

. Mimetitzar l'acció de les hormones, per exemple, els que actuen com a estrògens s'anomenen estrògens ambientals, entre aquests es troben el DDT, alguns PCBs i molts fitoestrògens, compostos químics no esteroides, que es troben en els vegetals però amb accions similars als estrògens humans.

. Antagonitzar l'acció de les hormones, per exemple els antiestrògens com alguns PCBs, i el fungicida vinclozina.

. Alterar el seu patró de síntesi i metabolisme, com el PBDE-99 (difenilèter polibromat-99, un retardant de flama) que altera la síntesi de l'hormona tiroïdal.

. Modular els nivells dels receptors corresponents, com el bisfenol A que interfereix en el receptor estrogènic.

L'alteració de receptors hormonals pot tenir lloc en diferents llocs: receptor estrogènic (ER), receptor estrogènic de membrana (MER), receptor androgènic (AR), receptor associat a estrogen (ERR), receptor activat proliferador del peroxisoma (PPAR), receptor de progesterona (PR), receptors X retinoides (RXRs), i receptor de l'aril hidrocarboni (AHR). En conseqüència poden existir: Alteració de les rutes de l'àcid retinoic, PPAR i de la vitamina D; alteració de teixits diana en el sistema reproductor, cervell i sistema cardiovascular; disfunció de cèl·lules beta pancreàtiques; inhibició endògena de la producció hormonal o metabolisme i múltiples efectes modificadors hormonals. De més a més, una mateixa substància amb acció disruptora endocrina pot actuar amb més d'una manera d'acció implicant vies no genòmiques com la unió a receptors de membrana o l'estrès oxidatiu i canvis epigenètics (figura 2).

Els DE es poden considerar doncs, "substàncies camaleòniques" ja que un mateix DE té diferents maneres d'acció segons la concentració a la qual es trobi: Així, altes dosis de dioxines poden ocasionar la mort, però concentracions molt baixes, similars a les que la població està exposada a través de la ingestió d'aliments contaminats, incrementa el risc d'anomalies en la reproducció. Nivells elevats (100-1.000.000 nanoMolar) d'hexaclorobenzè (HCB) suprimeixen l'activitat androgènica de cèl·lules de la pròstata mentre que dosis baixes (1 nanoMolar) incrementen l'activitat androgènica. Un DE també pot tenir diferents maneres d'actuació segons el moment específic de desenvolupament del teixit amb el que contactin: Per obtenir una resposta tròfica a l'úter en un ratolí adult cal administrar-li 100mg / kg / dia de bisfenol-A (BPA). No obstant això, l'administració de només 25 ng / kg / dia de

BPA (4.000.000 vegades menys) durant el període de gestació és capaç de provocar la resposta del teixit ductal de les mames (Short P 1999)

PERÍODES DE VULNERABILITAT / MOMENT D'EXPOSICIÓ

El moment de l'exposició en l'organisme en desenvolupament és decisiu per determinar el caràcter, la gravetat i l'evolució posterior de l'efecte dels DE. Els efectes seran diferents sobre l'embrió, el fetus, l'organisme perinatal o l'adult. Si actuen durant un període crític, com per exemple en els primers estadis de la vida, caracteritzats per una ràpida diferenciació cel·lular i organogènesi, produeixen lesions irreversibles, mentre que els efectes hormonals són, majoritàriament, d'activació i reversibles en adults

Els efectes de l'exposició in úter a DE no s'expressen necessàriament al naixement; els efectes poden romandre latents durant anys o fer-se evidents en la descendència en lloc de en els individus exposats. Per això, les conseqüències de l'exposició a DE són més freqüents en els fills que en el progenitor exposat. Els efectes de l'exposició a DE en una generació es poden transmetre a les generacions futures a través dels mecanismes involucrats en l'activitat de programació genètica, coneguts com a canvis epigenètics.

Alguns exemples inclouen:

- L'acció de substàncies químiques capaces d'interferir amb l'acció d'andrògens durant la fase de programació masculina en la vida fetal, això inclou els antagonistes del receptor d'andrògens, com ara certs plaguicides i ftalats.

- Estudis epidemiològics demostren que l'exposició a dioxines (TCDD) durant l'etapa perinatal tenen un impacte negatiu en la qualitat del semen, mentre que l'exposició durant la vida adulta no afecta la qualitat del mateix.

- L'estradiol i les substàncies estrogèniques interfereixen amb la regulació de les Kisspeptines en els rosegadors durant l'etapa neonatal, influint en l'edat d'aparició de la pubertat.

- El desenvolupament del sistema reproductor femení es programa durant el desenvolupament fetal i pot ser interromput en aquesta etapa per una senyalització indeguda ocasionada per substàncies químiques com el DES, amb conseqüències múltiples i irreversibles. A la taula 2 es recullen els principals efectes sobre la salut humana i la fauna dels DE més abundants al nostre entorn.

DOSI-RESPOSTA I EFECTE CÒCTEL

S'ha observat que nombrosos DE ocasionen efectes a dosis d'exposició molt baixes, equivalents als nivells d'exposició que es troben actualment a la població. Un dels principis bàsics en els que es fonamenten en l'actualitat les avaluacions de risc de les substàncies químiques és la dosi, el que és cert per a moltes substàncies i per això es segueix aquest principi quan es calculen les dosis d'exposició segures a una substància. Així, es fan assajos de toxicitat per a un efecte determinat (per exemple estrogenicitat) amb dosis decreixents de la substància, fins que s'arriba a un nivell al qual no es produeix l'efecte tòxic (NOAEL-Nivell a què no s'observen efectes adversos en seves sigles en anglès *No observed adverse effect level*). A aquest nivell se li afegeix un factor de seguretat i s'estableix així el nivell d'exposició segur.

No obstant això, moltes substàncies químiques amb activitat endocrina no segueixen aquest patró de corba dosi-resposta, sinó que presenten corbes dosi resposta no lineals, ja sigui en forma d'una U o d'una U invertida, indicant que poden provocar efectes tòxics a dosis altes, cap efecte a dosis intermèdies i efectes adversos a dosis baixes o a l'inrevés.

Per tant, no es pot establir un nivell d'exposició segur per als DE que presenten corbes dosi-resposta no lineals. A més, els nivells d'exposició segurs establerts per altres efectes tòxics, no protegeixen enfront de l'efecte de disrupció endocrina.

Però, de més a més, els DE són més perillosos quan diversos agents amb acció disruptora actuen al mateix temps. Tots els dies els consumidors ingereixen dotzenes d'aquestes substàncies a tra-

vés d'aliments, productes d'higiene, contacte amb mobles, etc. Cadascuna de les fruites i verdures que ingerim contenen de mitjana més de 20 pesticides diferents. En sumar-se els efectes de diversos disruptors endocrins es produeix el que coneixem com un efecte còctel o «sopa química» que dona lloc a mescles perilloses ja que la suma de DE fa que els nivells de seguretat per separat es vegin reduïts enormement en actuar en conjunt.

REFERÈNCIES

- McLachlan JA (2016) Environmental signaling: from environmental estrogens to endocrine-disrupting chemicals and beyond. *Andrology*. 4(4):684-94.
- Markey CM, Rubin BS, Soto AM, Sonnenschein C. (2002) Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 83(1-5):235-44.
- Carson R (2003) *Silent Spring*. Editorial Houghton Mifflin. Edición: 40th Anniversary ed. Boston. USA
- Woodward, A. R., Franklin Percival, H., Jennings, M. L., Moore, C.T. (1993): Low clutch viability of American alligators on Lake Apopka. *Florida Scientist* 56: 52-63.
- Jobling, S., Nolan, M., Tyler, C.R., Brighty, G., Sumpster, J.P., (1998). Widespread sexual disruption in wild fish. *Environ. Sci. Technol.*, 32, 2498-2506.
- Jobling, S., Steahan, D., Osborne, J.A., Matthiessen, P., Sumpster, J.P., 1996. Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic compounds. *Environ. Toxicol. Chem.*, 15, 194-202.
- Colborn, T., and Clement, C. (Eds.). (1992). *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ. USA.
- Daston GP; Cook JC; Kavlock RJ. (2003) Uncertainties for Endocrine Disruptors: Our View on Progress. *Toxicological Sciences*. 74(2): 245–252
- Ashby J, Odum J, Tinwell H, Lefevre PA. (1997) Assessing the risks of adverse endocrine-mediated effects: where to from here? *Regul Toxicol Pharmacol*. 26(1 Pt 1):80-93.
- Short P (1999) Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: the wildlife/human connection. *Toxicol Indust Health*. 15:1-5

Figura 1.- Models d'acció cel·lular dels disruptors endocrins pels quals actuen originant una acció hormonal excessiva o inhibint-la

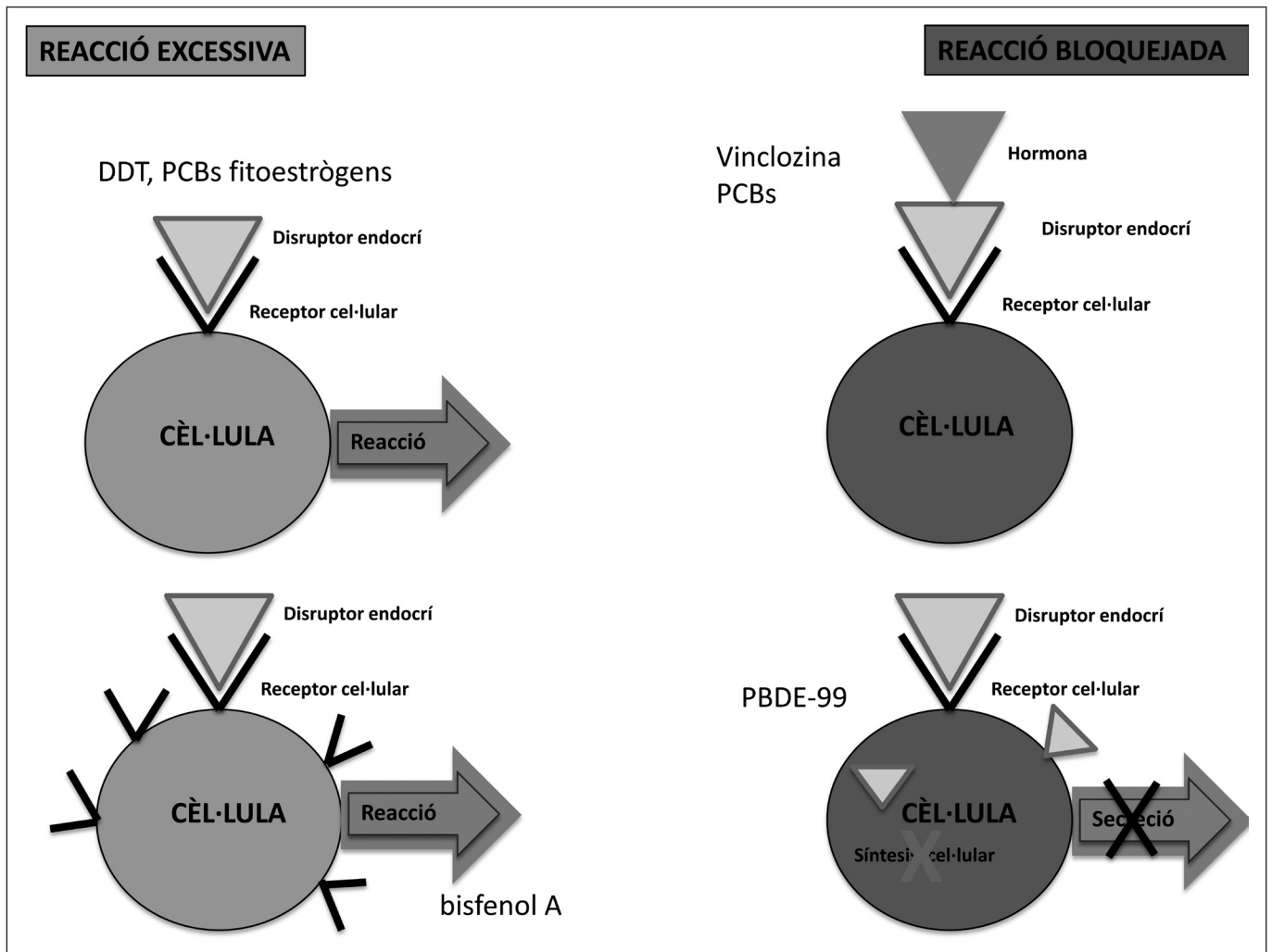
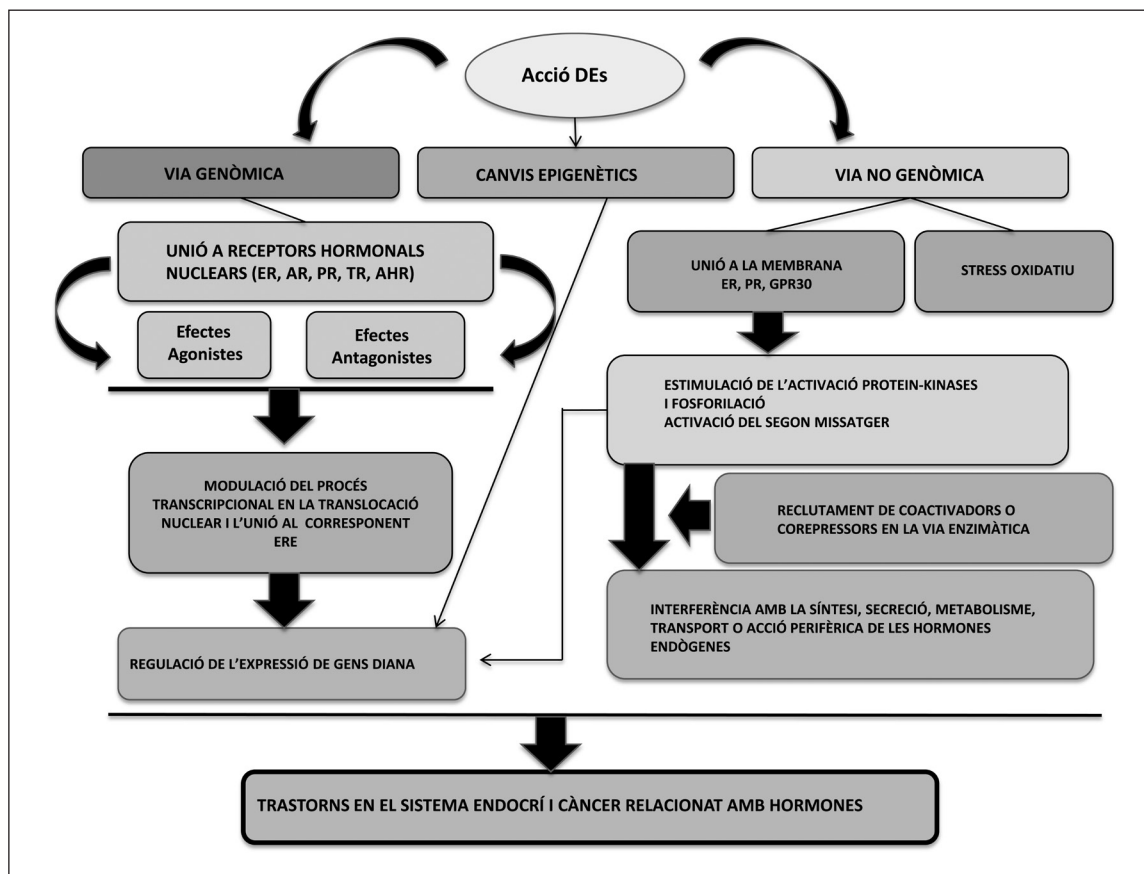


Figura 2.- Mecanismes pels quals els disruptors endocrins acaben originant disfuncions en els éssers vius. ER: receptor d'estrògens, AR: receptor d'andrògens, PR: receptor de progestàgens, TR: Receptor de tiroxina, AHR: Receptor aril-hidrocarbonat, GPR30: receptor per a estrògens lligat a la proteïna G, ERE: element de resposta estrogènica



TAULA 1. Principals compostos amb acció de disrupció endocrina i llurs fonts d'exposició

Grup de compostos químics (DE)	Fonts d'exposició
Pesticides organoclorats (Antics com el DDT)	Residu ambiental
Pesticides organoclorats (Nous com l'endosulfan)	Agricultura
Antifúngics en agricultura (Vinclozolina)	Vi negre
Bifenils policlorats (PCBs)	Transformadors elèctrics
Bifenils polibromats (PBBs y PBDEs)	Retardants de la flama en tèxtils
Perfluorats (PFOS, PFOA)	Recobriments a paelles i utensilis de cuina
BPA-Policarbonat	CDs, lents, plàstics, biberons
BPA-Resines epoxi	Paper i cartró reciclats en envasos alimentaris
Ftalats	Estovadors del plàstic en xumets i mossegadors. Cosmètica
Parabens	Cosmètica
Benzofenones, canfens i cinamats	Filtres UV utilitzats a cosmètica

TAULA 2. Grups de productes amb acció de disrupció endocrina i els seus efectes sobre la salut humana i la fauna. Només es reflecteixen efectes on hi ha evidència observada tot i que la manca d'evidència no implica la manca d'efectes en humans o mamífers com succeeix p.e. amb els plaguicides o en altres vertebrats amb substàncies organestàniques que han demostrat tenir un impacte en la salut de mamífers.

	PCBs, PCDDs, PCDFs	Èters polibromats (PBDEs)	Compostos perfluorats (PFCS)	DDT/DDE	Plaguicides	Metalls pesats	Alquilfenols, bisfenol-A, Parabens	Ftalats	Fàrmacs estrogènics	Fitoestrògens	Organestànics
	X	X		X	X	X		X	X		
Salut reproductiva masculina	X	X		X	X	X		X	X		
Pubertat precoç femenina	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Esterilitat i femenina	X	X	X	X	X	X					
Síndrome ovaris poliquístics							X				
Infertilitat femenina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Endometriosi	X	X	X	X	X		X	X	X	X	
Fibroides uterins	X	X		X				X	X	X	
Càncer de mama	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Càncer de pròstata	X	X		X	X	X			X	X	
Càncer de testicles	X	X		X	X			X	X		
Càncer de tiroides	X	X		X	X		X			X	
Neurotoxicitat en el desenvolupament	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Síndrome metabòlica	X	X	X	X	X		X	X	X		
Invertebrats				X	X		X		X		X
Peixos	X	X	X	X	X		X	X	X		
Amfibis	X	X	X	X	X		X	X			
Rèptils	X	X		X	X		X				
Aus	X	X	X	X	X	X			X	X	
Mamífers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Sessions Científiques

ELS INICIS DE LA CONSULTA DE PLANIFICACIÓ FAMILIAR A L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Josep Lluís Iglesias i Cortit

Especialista en Obstetrícia i Ginecologia.

Ex responsable de la Consulta de Planificació Familiar de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Dr. Xavier Iglesias i Guiu

Catedràtic jubilat d'Obstetrícia i Ginecologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Un de nosaltres, ha publicat recentment, un article sobre els començaments de la Fecundació Assistida a l'Hospital Clínic de Barcelona (1) i ens proposem de fer el mateix amb la consulta de Planificació Familiar (PF) al mateix hospital.

Cap al final dels anys 60s. s'endegà una profunda reorganització de l'Hospital Clínic (HC). Es dissenyà una estructura moderna consistent en la reestructuració de Serveis i en la contractació de personal degudament retribuït i a dedicació plena. La posada en marxa fou comandada pel Dr. Miguel Ángel Asenjo, catedràtic de la Universitat de Barcelona i expert en gestió sanitària. En aquells moments n'era Degà el Dr. Cristóbal Pera, catedràtic de Cirurgia i n'era Vice-Degà el Dr. Ciril Rozman, catedràtic de Medicina que van donar un ple suport a aquest canvi.

Es va decidir d'obrir una consulta de PF a les dependències de les Clíniques d'Obstetrícia i Ginecologia corresponents a les dues càtedres de la mateixa disciplina de l'Hospital Clínic, essent jo mateix l'encarregat de dirigir-la (JLIC) ja que era evident el meu interès en posar en pràctica una medicina que fes possible una reproducció humana responsable i que reduís els riscos que pot comportar la manca de racionalització i el descontrol de la mateixa reproducció. Em vaig incorporar a la nova consulta de PF durant el curs 1972- 1973.

En aquells moments i en els nostres ambients, la reproducció humana, no es basava en els criteris de la Declaració Universal dels Drets Humans de

1948 d'on es derivaven un seguit de recomanacions sobre la reproducció humana:

- Inici dels embarassos després dels 18 anys.
- Interval mínim de dos anys entre dos gestacions.
- No ultrapassar el nombre de quatre parts per cada dona.
- Evitar embarassos després dels 35 anys.
- Possibilitat d'esterilització una vegada aconseguida la família desitjada.

D'acord amb aquestes bases s'implantaren aquests criteris dins l'àmbit obstètric del nostre hospital.

Altres metges que acolliren aquesta idea foren: el Dr. Víctor Conill Serra, catedràtic de la disciplina; el Dr. Albert Fortuny i Estivill, cap de Servei i el Dr. Pere Pujol i Amat, endocrinòleg i molt ben relacionat amb l'IPPF (International Planned Parenthood Federation) amb seu a la plaça Tavistock de Londres. El Dr. Pujol m'aconseguí una beca per adquirir experiència en la matèria en diversos hospital de Londres i posteriorment gestionà una subvenció per un metge i una infermera durant un temps a través de la mencionada IPPF.

Foren pioners en aquesta tasca els Drs. Eugeni Castells, Assumpta Villatoro, Guillem Hernández i Ramon Florensa. Altres persones que col.laboraren a la posada en marxa de la consulta foren: la Sra. Julia Máiquez, esposa del Sr. José M^a Mena que va

ser Fiscal en cap de Catalunya i que ens assessorà en els aspectes legals atés que estàvem en plena dictadura. La qüestió era delicada ja que el tristament famós article 416 del codi penal prohibia qualsevol iniciativa sobre el control de la natalitat i al mateix temps de fer esment dels mètodes anticonceptius.

Malgrat aquestes circumstàncies desfavorables vam decidir endegar aquesta consulta de PF per pal·liar els efectes negatius dels embarassos i parts no desitjats de les dones que venien a ser ateses als nostres Serveis d'Obstetrícia i Ginecologia.

Per evitar mal de caps i per vèncer reticències vam buscar un nom adequat en aquells moments i el vam titular consulta de Profilaxis Materno-Infantil que vetllava per la salut de les mares i dels seus fills.

L'IPPF ens subministrava material en l'àmbit de la contracepció com Diafragmes, DIUs (Dispositius Intrauterins) entre d'altres. El trasllat el fèiem nosaltres mateixos des de Londres amb la por de que haguéssim pogut tenir problemes a la Duana que afortunadament no va ser el cas. Altre material venia de l'IPPF americana a les maletes dels Dr. Fortuny i Iglesias Guiu en algun dels seus viatges a USA on s'hi havien format.

D'entrada l'idea de la consulta de PF no va ser benvinguda per tot l'estament mèdic, uns per qüestions ideològiques i d'altres perquè veien perillar els seus ingressos econòmics ja que deduïen que això portaria a la llarga a un descens del número d'embarassos. Per altra part suposava un augment de la feina dintre del servei hospitalari en detriment d'altres activitats mèdiques i quirúrgiques que alguns metges consideraven més interessants; fins i tot menyspreaven aquesta activitat creient que era poc científica.

La consulta, però, tingué un èxit desbordant ja que era evident que pal·liava una necessitat social i mèdica que no s'havia abordat fins llavors, llevat d'algunes iniciatives privades sense massa repercussió.

La consulta va anar creixent i amb criteris de docència vam aconseguir que els Residents poguessin fer la rotació per la consulta de la mateixa manera que ho feien per les altres seccions.

Igualment vam estendre els coneixements a les infermeres i sobretot a les estudiants de Llevadores i volem mencionar aquí a la Sra. Sílvia Serra Solé que va col·laborar estretament en les tasques de formació d'aquest personal. Va ser una experiència molt gratificant ja que no només van aprendre els conceptes de la planificació familiar sinó que fins i tot van adquirir experiència en la col·locació de DIUs i en el seu control.

Degut a la bona acceptació de l'estament mèdic en formació, vam oferir la possibilitat de la incorporació de metges de fora de l'hospital i també d'altres especialitats per fer un curs de formació d'un any; iniciativa que va ser molt ben rebuda.

Els mètodes contraceptius definitius estaven molt restringits ja que interferien en les intervencions quirúrgiques ginecològiques; de totes maneres les lligadures de trompes es feien per Laparoscòpia i s'aprofitava la realització de la Cesària per fer-les en aquell moment. Justament l'any 1975 vaig fer una estada a l'hospital Karolinska d'Estocolm amb la Dra. Kristin Hagenfeld i a l'hospital universitari de Kiel a Alemanya amb la Dra. Lilo Metler per perfeccionar la meua experiència amb Laparoscòpia (JLIC).

Durant un temps i gràcies a la col·laboració d'un entusiasta uròleg amb experiència en Vasectomies, el Dr. Octavio Arango i Toro, vam tirar endavant un programa de Vasectomies quan hi havia justificació mèdica i l'esterilització femenina era de risc.

Teníem també una molt bona relació amb entitats internacionals dedicades a la Planificació Familiar, esponsoritzades per la Fundació Rockefeller de New York i molt concretament amb el Margareth Sanger Centre on vaig tenir la satisfacció de visitar personalment (JLIC).

La consulta amb l'estructura esmentada va continuar la seva activitat fins que jo vaig dei-

xar l'hospital Clínic l'any 1985 (JLIC) i aleshores s'encarregà de portarla la Dra. Magda Duran.

Durant aquells anys es va desenvolupar una gran tasca científica amb estudis i publicacions interessants així com reunions científiques orientades a un millor coneixement de la contracepció. Es va fer gran difusió de les tècniques contraceptives i de la necessitat de controlar l'embaràs a fi d'aconseguir els embarassos desitjats i d'evitar la patologia derivada dels inadequats.. Es va fer aquesta tasca a nivell de barris perifèrics de Barcelona amb el concurs de membres de la càtedra de Psiquiatria del Clínic.

A l'any 1973 es van registrar 8.760 visites, pràcticament les mateixes que l'any següent que van ser 8.864 i progressivament van anar pujant fins a 9.356 l'any 1975 i a 11.460 al 1976 i xifres similars els anys 1977 al 1982. Això vol dir que hi havia unes 1.000 visites mensuals i entre 35 i 50 diàries. Entre els anys 1974 i 1982 es visitaren 56.369 pacients.

A part de les funcions docents i assistencials, vam endegar també tasques de recerca que van donar com a resultat la publicació d'una quantitat considerable de treballs científics. Aquests treballs van ser publicats en revistes catalanes (2,3,4,5,7), espanyoles (6) i internacionals (presentats a congressos i simposis així com col.laboracions en monografies i llibres nacionals (11) i internacionals (12).

Seria feixuc descriure cada un dels 32 articles publicats així com diversos llibres publicats, una tesi doctoral, l'edició d'un llibre sobre contracepció i l'organització de cursos per a metges, llevadores, etc. Tot això dona una certa idea de les activitats que es van fer durant aquest període de gran profit per les dones i també pel prestigi de l'hospital Clínic.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Iglesias Guiu X. (2018) Les beceroles de la Fecundació Assistida a l'Hospital Clínic de Barcelona. Rev R Acad Med Catalunya 33; 27-28.
- 2.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1985) Lesión cerebral isquémica en una paciente con tratamiento anovulatorio. Ginecología y Obstetricia 12; 248-251.
- 3.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1981) Variaciones de la AT III mediante método cromogénico en pacientes con tratamiento contraceptivo oral. Clin e Invest en Ginec y Obst 5; 191-194.
- 4.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1982) Contracepción y conducta sexual. Progresos de Obstet y Ginec 25; 31-35.
- 5.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1983) Estudio de la secreción de Prolactina en pacientes portadoras de DIU. Ginec y Obstet 6; 1-4.
- 6.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1985) Algias abdomino-lumbares en Ginecología. Clin e Invest en Obstet y Ginec 12; 248-251.
- 7.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1986) Eficacia y tolerancia del dispositivo Multiload 250. Ginec y Obstet 13; 165-167.
- 8.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1985) Combined use of Copper T and Benzalconium Chloride Spermicide. Advan Contrac Delivery Syst (Monografia) ; 81-83.
- 9.- Freixa R i cols. (1984) Comparative study of Antiinflammatory drugs and Sulphasalazine in relation to Prostaglandin E . Prostaglandins Leukotrienes and Medicine. 16; 359-370.
- 10.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1985). Effect of Sulphasalazine, Lysine Acethylsalicylate and Flurbiprofene on sperm. Adva Contr Delivery Syst. (Monografia); 92-96.
- 11.- Iglesias Cortit JL. i cols. (1985) Edit. Contracepción y Planificación Familiar. Aspectos Médicos. Barcelona. Scriba.
- 12.- Iglesias Cortit JL i Iglesias Guiu X (1985) Genital infections and Neoplastic changes of the Cervix. En LG. Keith, GS. Berger and DA. Edelman Edts. Uncommon infections and Special Topics. HINGHAM,USA,MTP Press 365-379.

Carta al Director

ALGUNES DADES SOBRE LA CONTINUITAT DE L'ACTIVITAT I FAMILIA DEL SR. PEDRO RAMON CALIXTO (C. 1856 – 1942), CREADOR DE L'INSTITUT ESPANYOL D'ORTOPÈDIA

Mireia RIBÉ i RAMON

En un treball extens publicat a la revista Gimbernat (2017, vol. 67, pp. 99-152) es tracta de l'Institut Espanyol d'Ortopèdia, fundat pel Sr. Pedro Ramon amb activitat a Barcelona al carrer del Carme núm. 38 (veí proper de l'edifici de l'Acadèmia) fins a l'any 1942 o poc abans. S'havia casat amb Antònia Vila i Serdà, nascuda a Terrassa. Van tenir dos fills i cinc filles, dels qual bastants van arribar a grans. Només un, el quart, Joan, va ser metge. L'últim, Josep, va morir petit. Sobre aquest rebesavi he trobat poca informació més, a banda de nombrosos anuncis en diaris de diverses ciutats anunciant viatges en que feia consultes sobre els braguers. Aquí podem aportar algunes dades sobre la continuïtat sanitària a la família.

Segona generació. Un fill metge. La tasca sanitària de Pedro Ramón y Calixto va tenir continuïtat per medi del seu fill. Havia nascut a Barcelona el 25 de desembre de 1893. Estudià medicina a Barcelona, llicenciant-se el 1917 (o 1918). Es casà a la parròquia de Sant Joan de Gràcia el 1917 (o 1918) amb Lluïsa Jover i Carbonell, nascuda a Badalona, i de seguida van anar a Madrid. Probablement va continuar algun temps amb els braguers, però va fer cirurgia, i al cap d'uns anys ho va deixar, sembla que cap el 1925, però mantenint una bona relació familiar (només va deixar la col·laboració professional).

Va fer, bastant temps, de metge rural a Cazalejos, província de Toledo. Allà hi van néixer dos fills. Cap a finals de 1936 torna a Barcelona, essent metge a Sant Pere de Premià (Premià de Dalt), allà hi té els tres últims fill (dos bessons: Josep i Lluís, i l'últi

ma filla, Maria, nascuda l'1 d'abril de 1941, que és la mare de Maria Ribé i Ramon, (n. 1970), auxiliar de clínica a l'Hospital de Sant Pau.

Joan Ramon i Vila va morir a Barcelona el 18 de gener de 1943, per causa d'una pneumònia.

Tercera generació. Joan Ramón i Vila va tenir set fills. Cap d'ells fou metge, ni sanitari. Amb la mort el 1942 de Pedro, l'iniciador, i el 1943 de Joan, el fill metge, es va aturar l'activitat sanitària a la família, fins a la quarta generació, de la que Pedro és el rebesavi. Joan ha tingut tres nétes metgesses, i una que és auxiliar de Clínica.

El primer fill de Joan és Pedro Ramón i Jover que va néixer el 2 de març de 1927 a Madrid i morí el 8 de setembre de 1994 a Barcelona. Es va casar amb Maria Dalmau i Vidal. Van tenir nou fills, d'ells la segona, Mercè Ramon i Dalmau (n. c. 1959), metgessa amb activitat un temps a l'hospital de sant Rafael.

La tercera filla de Joan és Rosa, que també va fer medicina. Fou metge d'empresa a TV3 durant un temps. Després va estar a Alemanya. Afectada de fibromiàlgia va deixar l'activitat sanitària.

Un dels fills bessons, Joan, casat amb Mercedes Velasco, té la filla gran, Anna Ramon Velasco (n.c. 1952) que és metge de família al Prat de Llobregat.

Finalment la filla petita, Maria, casada amb Emili Ribé i Català, ha tingut una filla, Mireia Ribé i Ramon, nascuda a Barcelona el 14 de febrer de 1979, que és auxiliar de Clínica a l'Hospital de Sant Pau, treballant en torn de tarda. És l'autora d'aquest escrit.

En **resum** s'aporta informació de la nissaga sanitària derivada de Pedro Ramon Calixto (n. c. 1856 – m. Barcelona, 22.02.1942). Va començar ell mateix, sense que li coneguem formació prèvia en l'àmbit sanitari, com a fabricant de braguers, que ell mateix aplicava, i amb bon resultat. Va tenir un despatx o consulta al carrer del Carme núm. 38 1er, de Barcelona. A la generació següent, segona, té un fill, Joan, que és cirurgià, treballa uns anys a Madrid, i després és titular de Cazalejos (Toledo), fins el 1936. Torna a Catalunya el 1936 i és titular de Sant Pere de Premià, on mor el gener de 1943.

Quarta generació (nets). Malgrat que Joan, (el fill gran entre set germans), té nou fills (4 nois i 3 noies), cap té activitat sanitària.

Quarta generació (besnets). En aquesta generació hi ha quatre persones amb activitat sanitària. Totes són dones: tres metgesses i una auxiliar de clínica. De les metgesses una és uròloga, altra metge d'empresa i la tercera metgessa de família.

Continuo treballant en el tema. Ben cordialment.
Barcelona 5 d'abril de 2019.

Mireia Ribé i Ramón

Medicina d'Occitània

ÉMILE TÉDENAT, PROFESSOR DE CIRURGIA DE MONTPELLER

Jacint CORBELLA i CORBELLA

Acadèmic numerari

Durant molts anys bastants metges catalans, de primera línia, tenien el punt de referència de la seva especialitat en la medicina francesa, principalment en els pols d'influència de París i de Montpeller. Això ha estat ben palès en l'ampli entrescicle XIX-XX, en el qual la cirurgia va fer un progrés extraordinari. A Montpeller en aquest temps van coincidir a la facultat i es hospitals diversos cirurgians de primer nivell. El més important fou, sens dubte, Emile Forgue (1860-1943), autor d'una obra extensa com a cirurgià, i també d'obra escrita que va tenir molta influència. Louis Dulieu diu d'ell: *“En quant a Émile Forgue, va ser realment el ‘tenor’ de la seva època”*. Pel que fa a Tedenat segueix: *“remarcant el valor que es donava a les càtedres aleshores, ‘Émile Tedenat, amb el seu llarg regnat de trenta set anys va ser contemporani, però també el rival de Forgue’”*.

Ambdós van practicar la cirurgia general, tota l'especialitat, però amb matisacions. Una important va ser l'anestèsia. Tedenat preferia l'anestèsia amb èter. Forgue, quan es podia, utilitzava més la raquí. També destacaren Alfons Dubreil, una mica més gran, i Eugène Estor, més esbiaixat després cap a la cirurgia infantil i l'ortopèdia. Remarquem la importància que va tenir l'excés de malalts traumàtics en els ferits de la guerra de 1914-18. Émile Tedenat va néixer a La Vacquerie, prop de Montpeller, departament de l'Hérault, el 21 de desembre de 1851. El seu pare, d'origen parisenc, era metge d'aquell poble. Va començar a estudiar medicina a Montpeller, però al cap d'un any passà a Lyon on va fer la carrera i seguirà uns pocs anys més, on es gradua de doctor el 1879. L'any següent, el 1880, guanya un concurs d'agregat, a la secció de cirurgia, i torna a Montpeller, on ja farà la resta del

seu treball durant més de cinquanta anys, fins a la seva mort el 14 de desembre de 1943. L'octubre de 1885 havia estat nomenat professor de Clínica Quirúrgica, fins que es va jubilar el 1922.

En l'anàlisi de la seva obra destaca més el treball de quiròfan, i el vessant docent, que no la dedicació a escriure. Tot i això té una obra prou interessant. Des del punt de vista pràctic ho operava tot, encara que tenia alguna preferència, derivada de la casuística per la cirurgia abdominal, estómac i budell, i la urologia, i en aquest cas els càlculs a la bufeta de l'orina. Els resultats, considerats en el seu temps, eren bons. Va tenir una fixació per la lluita contra les infeccions, i fou un dels partidaris més rigorosos de la pràctica antisèptica, potser l'introduïdor més eficaç de l'asèpsia a Montpeller, que havia après de jove amb Lister a Edinbourg.

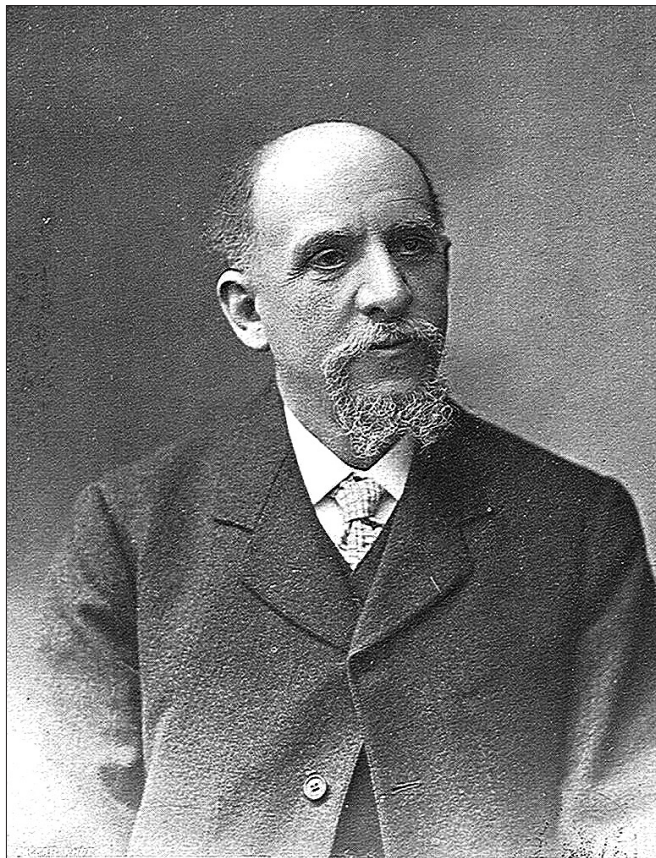
Un altre aspecte important en la seva activitat, tot i que menys agraït, va ser la dedicació a l'administració hospitalària. Van ser molts anys, des de finals del segle XIX fins el 1940, quan portava prou temps de jubilat. També va ser membre de l'Acadèmia de Cirurgia, des de 1899.

OBRA ESCRITA. No és excessiva, atenent als paràmetres dels professors de primer nivell. Dulieu (t. 5, 2, p. 172-173) ressenya 38 treballs. Tots ells tenen relació directament amb la clínica. El més important, i de molt, són les *“Leçons de Chirurgie clinique faites à l'hôpital de Montpellier”*, publicat el 1900, un tom de pràcticament cinc-cents pàgines, on recull molts treballs, lliçons, de clínica quirúrgica, o sigui de la seva experiència com a cap de servei de cirurgia. Va seguir amb el rema, en dos altres volums, en que va modificar lleugerament el títol: *“Mémoires de chirurgie”*. Aquesta és l'única obra realment voluminosa que hem trobat.

També cal esmentar a part, pel seu significat biogràfic, la tesi de doctorat que havia presentat en els seus anys de Lyon: “*Étude critique de la septicémie et de la pyohémie (clinique et expérimentation)*”, 1880. Té 126 pàgines. I el treball que va presentar pel concurs d’agregat, el mateix 1880: “*Des gelu-*

res”, de 160 pàgines. I encara, també una petita monografia “*De la névralgie du testicule*”, Montpel·leier, 1897, de 14 pàgines.

La resta de treballs referenciats per Dulieu són articles, la majoria a Montpel·lier Médical.



PROFESSEUR TÉDENAT
Professeur de Clinique Chirurgicale à l'Université de Montpellier,
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Eloi.



Vida Acadèmica

MEMÒRIA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA (2018)

Elaborada pel Secretari General, *Dr. Jordi PALÉS i ARGULLÓS*.

1- MOVIMENT DEL PERSONAL ACADÈMIC

Baixes

Durant l'any 2018, l'Acadèmia ha hagut de lamentar la pèrdua de sis **acadèmics corresponents**:

Dr. Josep M^a Capdevila i Mirabet. Nascut a Barcelona al 1928. Llicenciat en Medicina i Cirurgia a l'any i Doctor en Medicina i Cirurgia a l'any 1962 per la Facultat de Medicina de Barcelona. Professor Adjunt de Cirurgia de la UB des del 1983. Especialista en Cirurgia General, Cirurgia Cardiovascular, Angiologia i Cirurgia Vascular. Cap del Servei de Cirurgia Vascular de l'Hospital General d'Astúries (Oviedo) entre 1963 i 1973 i Cap del Servei de Cirurgia Vascular de la Ciutat Sanitària de Bellvitge, entre 1974 i 1998. President electe de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular entre 1979 i 1982 i President de la Comisión Nacional de la Especialidad per a la formació de nous Especialistes (1974–1991). Director Mèdic, per elecció de l'Hospital Universitari de Bellvitge 1984–1991. Va publicar 82 articles i editorials i diferents llibres sobre temes de l'especialitat. Va ingressar a la RAMC per premi l'any 1977. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Corresponent, Dr. Ramón Pujol i Farriols.

Dr. Antoni Concellón i Martínez. Nascut a La Puebla de Híjar (Teruel) al 1923. Veterinari. Cap dels Serveis Municipals del Cos de Veterinaris Municipals de Barcelona. Acadèmic Supernumerari de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España i Acadèmic de l'Acadèmia de Ciències Veterinàries de Catalunya. Va deixar una extensa i interessant obra

recollida en llibres i articles del sector de la Zootècnica, de les Produccions animals de medicina veterinària i salut pública. Va participar desinteressadament en la docència d'algunes assignatures de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona. Va ingressar a la RAMC el 22 de febrer de 1994 amb al discurs "*Salud Pública y residuos de medicamentos*". La necrològica va ser llegida per l'Acadèmica Numerària, Dra. Àngels Calvo i Torras.

Felipe Durazo Quiroz. Nascut a Ciutat de Mèxic el 18 de desembre de 1920. Es va graduar com a metge cirurgià l'any 1994. Amplià estudis als Estats Units en el camp de la Endocrinologia a la Cornell University New York, on fou deixeble de Papanicolaou i a la Clínica Mayo de Rochester i a Texas. Va ser professor de Clínica de Malalties Infeccioses i Parasitàries i d'Introducció a la Clínica a la UNAM. Va ser una persona lligada al laboratori i va ser considerada com la figura més important de la Patologia Clínica a Mèxic i un dels primers forjadors de la Medicina de Laboratori Clínic i Biologia Molecular al seu país. Va ingressar a la RAMC el 1992 amb el discurs "*El antígeno prostático en la detección precoz del carcinoma en la próstata*". La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari, Dr. Jacint Corbella i Corbella.

Emilio García y Procel. Nascut a Tijuana, Baixa Califòrnia (Mèxic). Va estudiar Medicina a la UNAM graduant-se l'any 1968. Especialista en Al·lèrgia i Immunologia Clínica. Va ser Cap d'Ensenyament i Recerca de l'Hospital d'Especialitats del Centre Mèdic la Raza. Acadèmic de l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic on va ingressar el 19 de maig de 1989 adscrit al Departament de Salut Pública i Sociologia Mèdica, desenvolupant tasques directives de Secretari Adjunt, Secretari General, Vicepre-

sident i President. Va publicar més de 150 articles i fou professor a la UNAM, en la matèria d'Història i Filosofia de la Medicina. Va ingressar a la RAMC l'any 2009 amb el discurs "*El legado educativo de la España trasterrada*". La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari, Dr. Jacint Corbella i Corbella.

Teresa Gallart i Gallart. Nascuda a Artesa de Lleida l'any 1942. Llicenciada en Medicina i Cirurgia a la Universitat de Barcelona l'any 1967. Especialista en Anàlisis Clíniques des del 1972 i en Immunologia des del 1989. Metgessa adjunta en el Servei de Bioquímica a l'Hospital Clínic i a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Va treballar també al Servei de Bioquímica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Cap de Secció del Servei d'Immunologia de l'Hospital Clínic des de l'any 1981 fins a la seva jubilació el 2013. Va ser una de les introductores de la Immunologia com especialitat en el nostre país, convertint-se en un referent per a diverses generacions de immunòlegs. Redactora en cap de la revista Inmunología. Membre de la Comisión Nacional de la Especialidad de Inmunología. Va publicar més de 200 treballs i dirigir 15 tesis doctorals. Va exercir tasques docents a la Universitat Autònoma de Barcelona i a la Universitat de Barcelona. Va ingressar a la RAMC el 30 d'octubre de 1990. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari, Dr. Tomás Pumarola i Sunyer

Josep M^a Suñé i Arbussà. Nascut a Mollet del Vallés l'any 1928. Doctor en Farmàcia per la Universitat de Barcelona l'any 1955. Diplomada en Sanitat (1954) i especialista en Farmàcia Hospitalària (1982). Catedràtic de Farmàcia Galènica, Tècnica Professional i Legislació Comparada de la Universitat de Granada (1959-1971). Catedràtic d'Història de la Farmàcia i Legislació Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona (1971-1988, per jubilació). Cap del Servei de Farmàcia de la Ciutat Sanitària Vall d'Hebrón de Barcelona. Acadèmic Numerari i ex-president de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, Corresponent de la Real Academia Nacional de Farmacia. Dirigí 53 tesis doctorals, autor de 24 llibres, col·laboració

en 20 llibres i 748 articles en revistes nacionals i estrangeres entre d'altres contribucions. Va ingressar a la RAMC com acadèmic corresponent el 15 de novembre de 1983. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari, Dr. Joan Sabater i Tobella.

Ingressos

Durant l'any 2018 van ingressar 4 Acadèmics Numeraris

- El **11 de març** va ingressar com Acadèmic Numerari, el Dr. Josep M^a Lailla i Vicens el qual llegí el discurs prescrit pels Estatuts: "*Diagnòstic prenatal dels defectes congènits. Consideracions ètiques i legals des del punt de vista d'un obstetre.*" Va ser respost per el Acadèmic Numerari, Dr. Xavier Iglesias Guiu.
- El **15 d'abril** va ingressar com Acadèmic Numerari el Dr. Josep M^a Gatell i Artigas el qual llegí el discurs prescrit pels Estatuts, "*La nostra contribució a la lluita contra el VIH /SIDA: la gran epidèmia dels segles XX i XXI i el millor exemple d'una infecció emergent.*" Va ser respost per l'Acadèmic Numerari Dr. Francesc Cardellach i López.
- El **7 d'octubre** va ingressar com Acadèmic Numerari el Dr. Josep Llupià i Mas, el qual llegí el discurs prescrit pels Estatuts, "*Un món, una salut*". Va ser respost per l'Acadèmica Numerària Dra. M^a Àngels Calvo i Torras
- El **18 de novembre** va ingressar com Acadèmic Numerari el Dr. Tomás Pumarola i Sunyer, el qual llegí el discurs prescrit per els Estatuts, "*Reflexions al voltant de la Microbiologia Clínica a l'ombra del centenari de la grip espanyola i d'una lectura pausada del discurs del Professor Agustí Pumarola i Busquets, amb motiu de la seva entrada a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, l'any 1971.*" Va ser respost per l'Acadèmica Numerària Dra. M^a Àngels Calvo i Torras

Pel que fa als acadèmics corresponents, en van ingressar 11 per elecció, 3 per premi i un acadèmic corresponent estranger.

- L'1 de febrer ho va fer l'Acadèmic Corresponent estranger, el Dr. Antoni Ribas i Bruguera que va llegir el treball **"Tractant el càncer amb el sistema immunològic"** sent acollit per l'Acadèmica Numerària Edelmira Domènech i Llaberia
- 6 de març ho van fer el Dr. Daniel Vilaplana i Blanch, que va llegir el treball premiat en el Premi Fundació Barraquer 2012: **"Ranibizumab vs Bevacizumab vs combined Therapy PDT-Ranibizumab for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. One Year Follow-Up"** sent acollit per l'Acadèmic Corresponent Ricardo Casaroli i Marano i el Dr. Josep M^a Simon i Castellví, que va llegir el treball premiat en el Premi Lluís Sayé 2017: **"Fragments de la vida i l'obra de l'oftalmòleg Hermenegildo Arruga"** sent acollit per l'Acadèmic Numerari Lluís Guerrero i Sala.
- El 17 d'abril de 2018, ho van fer els Acadèmics corresponents, el Dr. Albert Biete i Solà que va llegir el treball: **La Radioteràpia intraoperatòria: Una contribució a la millora dels resultats de la cirurgia del càncer.**" sent acollit per l'Acadèmica Numerària Dra. Àngels Calvo i Torras i el Dr. Sergi Martínez i Roman que va llegir el treball **"Tractament del càncer d'ovari: The long and winding road"** sent acollit per l'Acadèmic Numerari, Xavier Iglesias i Guiu.
- El 15 de maig ho va fer el Dr. Ramón Pujol i Fariols que va llegir el treball **"Les autòpsies clíniques. Una visió des de la pràctica clínica."** sent acollit per l'Acadèmic Numerari Antoni Bayés de Luna i el Dr. Albert Selva O'Callaghan que va llegir el treball **"Estatines i Múscul, dues cares de la mateixa moneda."** sent acollit per l'Acadèmic Numerari Miquel Vilardell i Tarrés
- El 29 de maig ho va fer la Dra. Elena Crespo i Jimeno, la qual dissertà sobre el tema que va ser objecte del premi, atorgat conjuntament per la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i la Fundació Catalana de Trasplantament, per l'article: **"Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon-γ enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients"** Va ser resposta pel Dr. Francesc J. Moreso i Mateos, Vicepresident de la Fundació Catalana de Trasplantament.
- Aquest mateix dia ho va fer també la Dra. Montserrat Espuña i Pons que va llegir el treball **"Què canvia en la estructura i funció del sol pelvià durant l'embaràs?"** sent acollida pel l'Acadèmic Numerari Xavier Iglesias i Guiu.
- El 5 de juny ho van fer el Dr. Eduard Escrich i Escriche que va llegir el treball **"Perquè?, com? i què? dels efectes dels lípids de la dieta sobre el càncer de mama. Aportacions originals del Grup Multidisciplinari per a l'Estudi del Càncer de mama."** sent acollit per l'Acadèmic Numerari Ramón Segura i Cardona i el Dr. Salvador Navarro i Soto que va llegir el treball **"Mites en la cirurgia dels pacients politraumatitzats."** sent acollit per l'Acadèmic Numerari Laureano Fernández-Cruz i Pérez
- El 9 d'octubre ho van fer la Dra. Àngela Domínguez i García que va llegir el treball **"La vacunació antigripal en la gent gran: un benefici individual i col·lectiu alhora."** sent acollida per l'Acadèmic Numerari Lluís Salleras i Sanmartí i la Dra. Elena Guardiola i Pereira que va llegir el treball **"Eponímia mèdica catalana. Contribució dels acadèmics de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya."** sent acollida per l'Acadèmic Numerari Jacint Corbella i Corbella
- El 27 de novembre ho van fer el Dr. Antoni Castro Salomó que va llegir el treball **"L'avaluació formativa de la pràctica clínica."**, sent acollit per l'Acadèmic Numerari Lluís Massana i Marín i el Dr. Antonio Montero i Matamala, que va llegir el treball: **"Impacte Socioeconòmic del Dolor crònic."** sent acollit per l'Acadèmic Numerari Electe Carles Hervás i Puyal.

Pas a la condició de membre emèrit

- En compliment de la modificació dels Estatuts aprovada pel Ple l'any 2010, quatre acadèmics numeraris de més de vuitanta anys d'edat van passar a la situació d'Acadèmic Numerari Emèrit, mantenint tots els drets però dispensats de les seves obligacions: **Drs. Jaume Bech i Borràs, Xavier Iglesias i Guiu, Xavier Forn i Dalmau i Jacint Corbella i Corbella.**

2 - SESSIONS ACADÈMIQUES

3.1. Sessions Plenàries

- D'acord amb els Estatuts, el Ple de l'Acadèmia va realitzar, l'any passat, dos tipus de sessions plenàries: sessions de govern i sessions solemnes.

3.1.1. Sessions de govern de l'Acadèmia

El Ple de l'Acadèmia va celebrar 4 sessions de Ple (en els mesos de febrer, abril, juliol i desembre). En les diferents sessions es van prendre entre altres els següents acords:

- L'elecció com acadèmics numeraris de la Dra. Lina Badimón i Maestre (Secció 1a), i dels Drs. Bonaventura Clotet i Sala (Secció 2a), Eduard Targarona i Soler, (Secció 3a) i Carles Hervás i Puyal (Secció 4a).
- L'elecció com acadèmics corresponents, els Drs. Albert Biète i Solà i Eduard Escrich i Escriche, (Secció 1a), els Drs. Ramón Pujol i Farrion i Albert Selva O'Callaghan, (Secció 2ª), els Drs. Salvador Navarro i Soto i Sergi Martínez i Román, les Dres. Àngela Domínguez i Garcia i Elena Guardiola Pereira, (Secció 4a) i els Drs. Antoni Castro Salomó i Antonio Montero i Matamala, residents a fora de la regió sanitària de Barcelona i adscrits a les seccions segona i tercera respectivament.
- L'aprovació de la convocatòria de 4 places d'acadèmic numerari (1 per secció) i 10 places d'Acadèmic Corresponent (dos per secció i dos per residents a fora de la regió sanitària de Barcelona.)

- L'aprovació del tancament de l'exercici de l'any 2017.

- L'aprovació del pressupost de l'any 2018

3.1.2. Sessions Solemnes

Com a sessions solemnes, de caràcter públic, es van celebrar les següents sessions:

- El **28 de gener** va tenir lloc la sessió pública inaugural de curs. En ella, el Secretari General, va presentar la memòria de les activitats de l'Acadèmia, corresponents a l'any 2017. A continuació, l'Acadèmic Numerari Dr. Marius Foz i Sala va llegir el discurs de torn: **"Alimentació i salut: passat, present i futur"**.

Seguidament, es va procedir al lliurament de medalles als Acadèmics Emèrits i a la proclamació dels guanyadors dels premis de l'any anterior i a la convocatòria dels corresponents al 2018.

El 6 de novembre es va celebrar la sessió "IN MEMORIAM", en record dels acadèmics numeraris i corresponents traspassats durant l'any 2018 abans esmentats.

Finalment es van celebrar les sessions de recepció de nous acadèmics esmentades prèviament.

3.2. Sessions Commemoratives

El **23 d'octubre es va celebrar** la sessió commemorativa de diversos centenaris en relació amb la medicina.

- **Centenari del naixement del Dr. Joaquin Tornos i Solano** a càrrec de l'Acadèmic Numerari Dr. Joaquin Tornos i Mas.
- **Centenari del naixement del Dr. Josep Antoni Salvà i Miquel** a càrrec de l'Acadèmica Numerària Dra. Carmen Gomar i Sancho.
- **250 Aniversari del naixement del Dr. Francesc Carbonell i Bravo** a càrrec de l'Acadèmic Corresponent Dr. Miquel Ylla-Català i Genís

3.3. Sessions Temàtiques:

- El dia **27 de febrer** es celebrà la sessió sobre el tema: **"ALIMENTS, MICROBIOTA I SALUT"** presentada i moderada pel Dr. Màrius Foz i Sala,

Acadèmic Numerari de la RAMC amb la participació dels Drs. Bonaventura Clotet i Sala, Acadèmic Corresponent de la RAMC que dissertà sobre el tema **“Microbiota i Salut”** i del Dr. Francesc Guarner i Aguilar, Metge Investigador del Vall d’Hebron Institut de Recerca (VHIR) que tractà el tema **“Impacte de la dieta en la microbiota intestinal humana”**.

- El **24 d’abril** es va celebrar el col·loqui, amb el títol: **“SON I SALUT”** presentat i moderat pel l’Acadèmic Numerari Antoni Esteve i Cruella en el que van participar la Dra. María José Masdeu (“Avenços en la medicina del son en pneumologia”), els Drs. Alex Iranzo: (**“Avenços en medicina del son en neurologia”**). **El Síndrome Iglon5 i el trastorn de conducta de son REM)** i Òscar Sans (**“Avenços en medicina del son en pediatria”**). **SAHS i la possible associació de risc cardíaco-metabòlic en pediatria, i sobre la prevalença de OSA en el Síndrome de Down”**).
- El **25 de setembre** va tenir lloc la taula rodona, amb el títol: **“MOVIMENT HIPOCRÀTIC”** presentada per l’Acadèmic Numerari, Antoni Esteve, i Cruella, amb la participació del Dr. Nikos Kastanos, President del Moviment Hipocràtic: (**“El Movimiento Hipocrático y la cara humana de la Medicina”**) i els Drs. Francesc Cardellach, Degà de la Facultat de Medicina UB i Acadèmic Numerari, Pere Gascón, Director de la càtedra CELLEX d’Oncologia, UB, i Artur Evangelista, Vicepresident de la Societat Espanyola de Cardiologia.
- El **4 de desembre** es va celebrar la Sessió commemorativa, moderada pel l’Acadèmic Numerari Dr. Miquel Bruguera i Cortada en la que se van tractar dos temes: **“La grip espanyola del 2018”** a càrrec del Dr. M. Bruguera i Cortada i **“L’aportació de Catalunya a la Història de la penicil·lina. 75 anys de l’obtenció d’una penicil·lina catalana”** a càrrec del Dr. Xavier Granero i Xiberta

3.4 Conferències

- El **8 de maig**, el Dr. Joaquín Callabed i Carracedo, Acadèmic Corresponent va dictar la conferència: **“25 Pintores se acercan a la infancia (De Murillo a Picasso)”**.
- El **18 de desembre**, l’Acadèmic Numerari Dr. Antoni Caralps i Riera va dictar la conferència: **“Sobre l’error i sobre una analogia històrica”**.

4. ACTIVITATS INTERINSTITUCIONALS

- El **10 d’octubre** de 2018 es va celebrar conjuntament amb Farmaindustria, la Sessió extraordinària sobre: **“JORNADA SOBRE INNOVACIÓ INCREMENTAL DE MEDICAMENTOS.”** coordinada per l’Acadèmic Numerari Antoni Esteve i Cruella.

La sessió va constar de varies taules rodones:

1) **“La innovació incremental en els medicaments. Exemples d’interès”** amb la participació dels Drs. Marc Tapies, Director d’Accés al Pacient/Leo-Pharma, Cinta Lacasa, Directora executiva/Esteve, Antonio Ballesteros, Director general/Reig-Jofre España i Gonzalo Calvo, Cap de Servei de Farmacologia Clínica/ Hospital Clínic de Barcelona.

2) **“La importància de la innovació incremental en els medicaments. Una perspectiva farmacològica”** amb la participació del Dr. Gonzalo Calvo, Cap de Servei de Farmacologia Clínica/ Hospital Clínic de Barcelona i

3) **“La oportunitat de la innovació incremental”**, moderada per el Dr. Emili Esteve, i amb la participació de la Dra. Marisa García Vaquero, Subdirectora adjunta/MSCBS, Dr. Javier Urzay, Subdirector general/Farmaindustria, Dr. Ramón Gomis, Ex director/ IDIBAPS i el Dr. Daniel Gil, (Farmaindustria)

- El 21 de novembre va tenir lloc la sessió inaugural de la 33a edició del Seminari “Aspectes generals i d’investigació bàsica en càncer de mama, organitzat pel Grup multidisciplinari per a l’estudi del càncer de mama, de la Universitat Autònoma de Barcelona en col·laboració amb aquesta Reial Acadèmia

de Medicina de Catalunya i coordinat pel Dr. Eduard Escrich i Escriche, Acadèmic Corresponent. Va comptar amb la intervenció del Dr. Mariano Barbacid i Montalbán del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Madrid, que va dictar la conferència: **“Medicina de precisión y cáncer: retos y oportunidades”**

5. XX CONGRÉS D’HISTÒRIA DE LA MEDICINA CATALANA

Del 8 al 10 de juny va tenir lloc a Vic (Osona) el XX Congrés Internacional d’Història de la Medicina Catalana presidit per el Dr. Miquel Ylla-Català i Genís, Acadèmic Corresponent. Es van presentar 47 comunicacions i 11 pòsters i es van celebrar 3 taules rodones. Les actes del Congrés han estat publicades a la revista Gimbernat.

6. DIGITALITZACIÓ DEL FONS MANUSCRIT DE L’ARXIU HISTÒRIC DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

El procés de digitalització s’ha dut a terme gràcies a la subvenció del Departament de Justícia, per un import de 7.500 euros i de l’ajut de 16.000 euros del Departament de Justícia-La Caixa. L’any 2018 s’ha digitalitzat els lligalls de la RAMC i els següents documents dels segles XIX i XX: -discursos d’ingrés d’acadèmics numeraris, ja iniciat a l’anterior convocatòria, l’any 2017, -sessions inaugurals de curs des de l’any 1836, -publicacions periòdiques del segle XIX). Està previst continuar amb el procés de digitalització en els propers anys.

El material digitalitzat, fins ara, està bàsicament constituït de les col·leccions de **topografies mèdiques, memòries manuscrites, llibres d’actes ordinaris i extraordinaris, lligalls, publicacions peri-**

òdiques. Tot aquest material correspon als segles XVIII, XIX i XX. Anteriorment es va digitalitzar les revistes de l’acadèmia des de l’any 1915 (5 són les capçaleres: **Anales de la Real Academia de Medicina de Barcelona, Anals de l’Acadèmia de Medicina de Barcelona, Anales de Medicina y Cirugía, Revista Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, Revista Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya**)

En procés de materialitzar-se.

7. REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

Aquest any 2018 s’han publicat 3 números i pel primer trimestre del 2019 apareixerà el darrer i quart del 2018

Aquest 2018 els números de la revista Gimbernat han sigut dedicats a les ponències del XXè Congrés d’Història de la Medicina Catalana que va tenir lloc els dies 8, 9 i 10 de juny a Vic.

8.- PLA DIRECTOR D’OBRES DE LA RAMC

El mes d’abril es va fer entrega a la RAMC del Pla director d’obres de la Reial Acadèmia de Medicina elaborat per la Diputació de Barcelona durant l’any 2017. El Pla Director contempla el conjunt d’actuacions a realitzar a l’edifici de la RAMC en els propers anys per tal de procedir a la seva restauració.

9.- SESSIONS DE LA JUNTA DE GOVERN

Finalment la Junta de Govern va celebrar sessions ordinàries tots els primers dimarts de cada mes excepte el mes d’agost i setembre i octubre. Van tenir per objecte fonamental, programar i organitzar les activitats, discutir el temes que s’havien de portar als plens i altres afers.

Vida Acadèmica

CENTENARIS

La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya celebrarà durant aquest any 2019 una sessió commemorativa per a recordar el centenari dels acadèmics:

Naixements: Primer centenari dels acadèmics numeraris: Joan Obiols I Viè y Francesc González Fusté (1919); i segon centenari del Dr. Justo Espinosa de los Monteros (1819) que fou secretari de la corporació.

Òbits: Primer centenari de los mort dels acadèmics numeraris: Rafel Rodríguez Méndez, Martín Vallejo Lobón, Jordi Anguera Caylà i Agustí Bassols i Prim tots ells traspassats l'any 1919) i segon centenari de la mort del Dr. Josep Steva i Mas, que fou vicepresident, en funció de president (1814-1818).

DIGITALITZACIÓ DEL FONS MANUSCRIT DE L'ARXIU HISTÒRIC DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

Aquest és un dels fets importants per posar el material que té l'Acadèmia, que fins ara era difícilment consultables, a disposició directa dels investigadors en temes antics, històrics, de la sanitat del nostre país. Hi ha una explicació més detallada en la memòria presentada pel doctor Jordi Palés, Secretari de l'Acadèmia.

ACONDICIONAMENT DE L'ESPAI DELS LLIBRES MÉS ANTICS DE L'ARXIU I BIBLIOTECA DE L'ACADÈMIA

Continua a un bon ritme la reforma del dipòsit situat en l'espai subterrani de l'Acadèmia en el subsòl de la secretaria, per garantir les condicions de control d'humitat i ventilació que assegurin una millor conservació dels llibres, impresos i manuscrits que formen part del contingut més antic de la nostra documentació.

MOVIMENT D'ACADÈMICS

Pas a Acadèmic Numerari Emèrit

En la sessió inicial de curs, gener de 2019, va passar a Acadèmic Emèrit el doctor Francesc Jané i Carrencà, catedràtic de Farmacologia de la UAB

Òbits

Durant aquest primer trimestre de 2019 hem lamentat el decés de quatre membres de l'Acadèmia, tres numeraris i un corresponent.

El 2 de gener va morir el doctor Josep Domènech i Mateu, catedràtic d'Anatomia de la UAB, membre numerari de la secció primera des de 1996.

El 14 de gener el doctor Julio Vallejo Ruiloba, catedràtic de Psiquiatria de la UB (campus Bellvitge), membre numerari de la secció quarta des de 2016.

El 30 de gener el doctor Manuel Carreras i Padrós, Corresponent de la Secció 3ª des del 1977.

El 9 de febrer el doctor Manuel Sarró Palau, cirurgià, membre corresponent de la secció tercera des de l'any 2007.

El 29 de març el doctor Josep Esteve i Soler, membre també de l'Acadèmia de Farmàcia de la que fou president, membre numerari de la secció quarta, des de 1991.

Elecció d'Acadèmic d'Honor

En el Ple de 5 de febrer va ser elegit Acadèmic d'Honor el Dr. Günther Breithard, professor de Cardiologia de la Universitat de Münster

Elecció d'Acadèmics corresponents

En el Ple de 5 de febrer de 2019 va ser elegits acadèmics corresponents el doctors: Alvar Agustí i Garcia-Navarro; Amalia Lafuente i Flo; Jordi Bruix i Tudó; Joaquim Fernàndez i Solà; Camil Castelo-Branco i Flores; Lluís Grande i Posa; Jaume Casas i Pla; Xavier Serra i Valentí; Jaume Barbé i Illa i Felipe Rodriguez de Castro.

Vida Acadèmica

COMPOSICIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA (A 31 DE GENER DE 2019)

JUNTA DE GOVERN

PRESIDENT: Josep A. Bombí i Latorre
VICEPRESIDENT: Miquel Vilardell i Tarrés
SECRETARI GENERAL: Jordi Palés i Argullós
VICESECRETARIA: M. Àngels Calvo i Torras
SECRETARI D'ACTES: Jordi Sierra i Gil
TRESORER: Carme Gomar i Sancho
BIBLIOTECARI-ARXIVER: Lluís Guerrero i Sala
VOCAL Primer: Evarist Feliu i Frasnado
VOCAL Segon: Joaquim Tornos i Mas
VOCAL Tercer: Antoni Esteva i Cruella

ACADÈMICS D'HONOR

1978 Pedro R. David (Buenos Aires, La Haia)
1989 Frederic Mayor i Zaragoza (Madrid)
1996 Salvador Moncada (Londres)
1996 Valentí Fuster de Carulla (New York)
2005 Francesc X. Pi-Sunyer Diaz (New York)
2005 James D. Watson (New York)
2006 Carles Cordón (New York)
2006 Joan Massagué (New York)
2006 Angel G. Pellicer (New York)
2009 Pere Brugada i Terradellas (Brussel·les)
2012 Carol W. Greider (New York)
2012 Françoise Barré-Sinoussi (París)
2012 Josep Baselga Torres (New York)
2013 Eugene Braunwald (New York)
2014 Albert Oriol Bosch (Barcelona)
2017 Flair José Carrilho (Sao Paulo)

SECCIÓ PRIMERA (Ciències bàsiques, diagnòstiques i terapèutiques)

Acadèmics numeraris

1983 Joan Sabater i Tobella (*numerari emèrit, 2016*)
1987 Joan Uriach i Marsal (*numerari emèrit, 2014*)
1992 Soledat Woessner i Casas (*numerari emèrit, 2014*)
1993 Antoni Cardesa i Garcia
1998 Francesc Domènech i Torné (*numerari emèrit 2015*)
2006 Miquel A. Nalda Felipe (*numerari emèrit, 2014*)
2006 Josep A. Bombí i Latorre
2008 Xavier Forn i Dalmau (*numerari emèrit, 2018*)
2008 Ramon Segura i Cardona (*numerari emèrit, 2017*)
2010 Jaume Bech i Borràs (*numerari emèrit, 2018*)
2012 Francesc Jané i Carrencà (*numerari emèrit, 2019*)
2012 Manuel Esteller i Badosa
2012 Jordi Palés i Argullós
2016 Arcadi Gual i Sala
2016 Antoni Esteve Cruella
2017 Elíes Campo i Güerri

2018 Tomàs Pumarola i Suñé
2016 Lina Badimon Maestro (*electa*)
2017 Francesca Pons i Pons (*electa*)

Acadèmics corresponents.

La lletra (p), significa que són corresponents per premi.

1962 Pere Costa i Batllori (p)
1967 Antoni Rodríguez i Torres (p)
1971 María Beltrán i Dubon (p)
1972 August Corominas i Vilardell (p)
1977 Joan L. Vives i Corrons (p)
1977 Santiago Ripol i Girona
1977 Guillermo Suárez Fernández (p)
1978 María Teresa Jiménez de Anta i Losada (p)
1984 Francesc X. Cabañes i Saenz (p)
1985 Josep Vidal i Tort (p)
1990 Margarida Puig i Riera de Conias
1992 August Moragas i Redecilla
1992 Josep Costa i López
1993 Antoni Gallardo i Ballard
1995 Nicolau Barquet i Esteve (p)
1998 Lluís Ferrer i Caubet
1998 Cristina Gutiérrez Fornés (p)
2000 Francesc González i Sastre
2000 Jordi Setoain i Quinquer
2000 Mercè Durfort i Coll
2000 Emilio Fernandez Espejo (p)
2000 Sergi Serrano i Figueras
2001 Joan Castell i Conesa
2001 Veronica Piera i Lluç
2004 M. Carme Agramunt de Gràcia (p)
2004 Leticia Fernández Zabalegui (p)
2005 Francesc Vera i Sampere (p)
2007 Abel Mariné i Font
2008 Alfonso Rodríguez Baeza
2008 Teresa Ribalta i Farrés
2012 Pedro Pablo Medina Vico (p)
2012 Gemma Perelló Berenguer (p)
2012 Tània Garcia Soldevila (p)
2012 Aureli Ariza i Fernández
2012 Ramon Bartrons i Bach
2012 Isidre Ferrer i Abizanda
2012 Xavier Matias i Guiu
2012 M. Rosa Fenoll i Brunet
2012 Jordi Camarasa i García
2013 Anna Domènech i Vilardell (p)
2014 Santiago Ramón y Cajal Agüeras
2015 Ricard Pujol i Borrell
2018 Albert Biete Solé
2018 Eduard Escrich Escriche

SECCIÓ SEGONA (Medicina)**Acadèmics numeraris.**

1984 Antoni Caralps i Riera (*numerari emèrit, 2016*)
 1990 Ciril Rozman i Borstnar (*numerari emèrit, 2013*)
 1990 Francesc Vilardell i Viñas (*numerari emèrit, 2012*)
 1993 Josep M. Moragas i Viñas (*numerari emèrit, 2011*)
 1995 Màrius Foz i Sala (*numerari emèrit, 2013*)
 1998 Josep M. Mascaró i Ballester (*numerari emèrit 2015*)
 1998 Manuel Cruz Hernández (*numerari emèrit, 2012*)
 2002 Lluís Masana i Marin
 2004 Romà Massot i Punyet
 2006 Miquel Vilardell i Tarrés
 2007 Antoni Bayés de Luna (*numerari emèrit, 2017*)
 2011 Francesc Cardellach i Lòpez
 2013 Celestino Rey-Joly Barroso
 2014 Josep Maria Grau Junyent
 2016 Evarist Feliu Frasnado
 2017 Josep Taberner Caturla
 2017 Jordi Sierra Gil
 2018 Josep M. Gatell i Artigas
 Bonaventura Clotet i Sala (*electe*)

Acadèmics corresponents

1960 Santiago Tintoré Ferrer
 1964 José de Portugal Álvarez (Madrid) (p)
 1974 Jaume Guàrdia i Massó (p)
 1977 Carles Ibañez i Fina (p)
 1979 Josep Ramon Armengol i Miró
 1983 Raimon Cornudella i Mir
 1984 Gerard Martí i Rodríguez (p)
 1992 Eduard Tolosa i Sarró
 1992 Ramon Calsapeu i Cantó
 1993 Josep M. Campistol Plana
 1994 Miquel Ingelmo i Morín
 1994 Ferran García-Bragado i Dalmau
 1994 Pere Pardo i Peret
 1994 Pompeu Pascual i Busquets
 1996 Carles Besses i Raebel
 1996 Pau Umbert i Millet
 1997 Joan Figueras i Felip (p)
 1998 Vicenç Martí i Claramunt (p)
 1999 Eduardo Garrido Marin (p)
 1999 José M. Morales Cerdán (p)
 2000 Josep M. Grau i Veciana
 2001 Nolasc Acarín i Tusell
 2001 Josep M. Llovet i Bayer (p)
 2001 Lourdes Florensa i Brichs
 2001 Emili Montserrat i Costa
 2002 Josep M Cruzado i Garrit (p)
 2003 Nuria Lloberas i Blanch (p)
 2005 Albert Sánchez i Fueyo (p)
 2006 Miguel Hueso i Val (p)
 2007 Maria José Soler i Romeo (p)
 2007 Rosa M. Martí i Laborda
 2007 Josep M. Casanova i Seuma
 2008 Inmaculada Herrero Fresneda (p)
 2008 Ramon Pascual i Turon

2008 Marta Pulido i Mestre
 2008 Juli de Nadal i Caparà
 2008 Josep Ramon Germà i Lluç
 2008 Àlvar Net i Castel
 2008 Pere Miret i Cuadras (p)
 2008 Secundí López-Pousa
 2009 German Soriano Pastor (p)
 2009 Daniel Fuster Martí (p)
 2009 Maria G. Crespo Leiro (p)
 2010 Meritxell Ibernó i Vilaró (p)
 2010 Antoni Castells i Rodellas
 2010 Jordi Carbonell i Abelló
 2010 Pere Gascon i Vilaplana
 2010 Joaquin Callabed i Carracedo
 2011 Jordi Rovira i Juárez (p)
 2012 Antoni Bayés i Genís
 2012 Eudald Maideu i Puig
 2013 Carles Ferràndiz i Foraster
 2013 Francisco Camacho Martínez
 2015 Carlos Garcia Santos Gallego (p)
 2015 Yaroslav Compta Hirnyj (p)
 2015 Jordi Casademont i Pou
 2015 Jordi Salas i Salvadó
 2016 M. Cinta Cid Jutglà
 2017 Jaume Candell i Riera
 2017 Xavier Gómez i Batiste-Alentorn
 2017 Josep Manuel Mascaró i Galy
 2018 Antonio Castro i Salomó
 2018 Ramon Pujol i Farriols
 2018 Albert Selva O'Callaghan
 2018 Jordi Bruix i Tudó

SECCIÓ TERCERA (Cirurgia)**Acadèmics numeraris**

1981 Josep M. Gil-Vernet i Vila (*numerari emèrit, 2010*)
 1990 Josep Traserra i Parareda (*numerari emèrit, 2013*)
 1994 Josep M. Caralps Riera
 2004 Josep Carrière i Pons (*numerari emèrit, 2017*)
 2004 Joan Viñas i Salas
 2006 Marc Antoni Broggi i Trias
 2012 Lluís Morales Fochs
 2013 Xavier Iglesias Guiu (*numerari emèrit, 2018*)
 2013 Laureano Fernández-Cruz Pérez
 2013 Juan Carlos Garcia-Valdecasas Salgado
 2015 Carmen Gomar Sancho
 2016 Manuel Trias Folch
 2017 Borja Corcóstequi Guraya
 2017 Antonio Alcaraz Asensio
 2018 Josep M. Laila i Vicens
 Eduard Targarona i Soler (*electe*)

Acadèmics corresponents

1955 Francesc Salamero i Reymundo (p)
 1965 José M. Usandizaga Pombo (p)
 1977 Carlos Dante Heredia García.
 1978 Carles Piqué i Vidal (p)
 1979 Xavier Piulachs i Clapera
 1982 Cristóbal Zaragoza Fernández (p)
 1983 Gabriel Gili Cirera

1984 Elisabeth del Amo i Laforga (p)
 1988 Lluís Tresserra i Llauredó
 1990 Pere Abelló i Vila
 1990 Joaquim Gironella i Coll
 1990 Joan Faig i Garrober (p)
 1992 Cosme Gay i Escoda
 1993 Manuel Galofré i Folch
 1994 Carles Esteve de Miguel i Honour (p)
 1994 Manuel García-Valdecasas i Salgado
 1994 Josep Temprano i Acedo
 1994 Carles E. Torner i Baduell
 1996 Ernest Mallat i Desplats
 1996 Santiago Dexeus i Trias de Bes
 1996 Eduard Padrós i Fradera
 1998 Josep M. Ustrell i Torrent
 2000 Xavier González i Compta (p)
 2001 Pere N. Barri i Ragué
 2001 Rafael I. Barraquer i Compte
 2002 Josep Traserra i Coderch (p)
 2004 Anna Carrera Burgaya (p)
 2004 Alfons Fernández i Sabaté (p)
 2005 Ferran Mascaró i Ballester
 2005 Josep M. Carrera Macià
 2007 Helena Vallverdú Cartier (p)
 2007 Enric Pieras i Ayala (p)
 2007 Josep Comet i Batlle (p)
 2007 Humberto Villavicencio i Mavrich (p)
 2007 Anastasio Montesinos Baillo (p)
 2008 Josep Roig i Garcia
 2008 Antoni Rosales i Bordes
 2008 Josep Lluís Güell i Villanueva
 2009 Joan Palou i Redorta (p)
 2009 Josep Salvador Bayarri (p)
 2009 Juan Antonio Peña i González (p)
 2010 Francisco M. Sánchez-Martín (p)
 2010 Ramon Espasa i Oliver
 2010 Josep García i Arumí
 2011 Maria Monlleó i González (p)
 2011 Javier Ponce de León Roca (p)
 2011 Amelia Judith Hessheimer (p)
 2012 Albert Fortuny i Estivill
 2013 Manuel Armengol Carrasco
 2013 Alexandre Garcia Larrosa (p)
 2013 Eduard González Bosquet (p)
 2013 Jordi Gràcia Sancho (p)
 2013 Guillem Simon Castellví (p)
 2013 Daniel Vilaplana Blanc (p)
 2014 Manuel Matas Docampo (p)
 2014 Jeroni Nadal i Reus (p)
 2014 Gonzalo Sapisochin Cantis (p)
 2015 Isabel Canut Jordana (p)
 2015 Alejandro Sousa Escandón (p)
 2015 Miquel Quer i Agustí
 2015 Pere Clarós i Blanch
 2015 Marc Lúcia Pérez
 2016 Xavier Gasull Casanova (p)
 2016 Jaume Mas i Atance (p)
 2016 Mónica B. Jiménez i Castro (p)
 2016 Enric Ferrer Rodríguez

2016 Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez
 2017 Montserrat Espuña i Pons
 2017 Ricardo P. Casaroli-Morano (p)
 2017 Vicenç Riambau Alonso
 2018 Sergio Martínez Roman
 2018 Salvador Navarro i Soto
 2018 Elena Crespo Jimeno
 2018 Antonio Montero Matamala

SECCIÓ QUARTA: (MEDICINA SOCIAL)

Acadèmics numeraris

1977 Francesc Puchal i Mas (*numerari emèrit, 2016*)
 1985 Jacint Corbella i Corbella (*numerari emèrit, 2018*)
 1995 Gabriel Ferraté i Pascual (*numerari emèrit, 2014*)
 1995 Miquel A. Asenjo i Sebastián
 1995 M. Àngels Calvo i Torras
 1996 Jordi Vives i Puiggrós
 1996 Carles Ballús i Pascual (*numerari emèrit, 2013*)
 1997 Edelmira Domènech i Llaberia (*numerària emèrita, 2017*)
 2001 Manuel Camps Surroca
 2001 Lluís Salleras Sanmartí
 2002 Guillem López i Casasnovas
 2005 Joaquim Tornos i Mas
 2009 Lluís Guerrero i Sala
 2012 Miquel Bruguera i Cortada
 2013 Emili Huguet i Ràmia
 2018 Josep Llupià i Mas
 Carles Hervàs i Puyal (*electe*)

Acadèmics corresponents

1954 Carles Soler i Durall (p)
 1979 Josep Maria Calbet i Camarasa
 1983 Bartomeu Nadal i Moncadas (p)
 1989 Roser Monforte i Martínez (p)
 1991 Margarida Luna i Descalzo (p)
 1992 Josep Tomàs i Cabot
 1992 Manuel Escudé i Aixelà (p)
 1992 Conrad Curtó i Soler (p)
 1993 Miquel Vilardell i Ynaraja (p)
 1994 Josep L. Domingo i Roig
 1994 Rafael Albiol i Molné (p)
 1994 Daniel Montañà i Buchaca (p)
 1995 Manuel Gené i Badia (p)
 1996 Marc Mayer i Olivé
 1996 Josep Ramon Navarro i Carballo
 1996 Joan Ribas i Deix (p)
 1997 Josep Ramis i Pujol (p)
 1997 Ramon Balius i Matas (p)
 1998 José M. López i Gómez
 1998 Joan M. Llobet i Mallafré
 1998 Francesc X. Buqueras i Bach
 2000 Jordi Pau i Roigé (p)
 2000 Jordi Obiols i Llandrich
 2001 Lluís Bohigas i Santasusagna
 2002 Josep L. Ausín i Hervella (p)
 2003 Francesc Salamero i Prat (p)
 2005 Andreu Prat i Marín
 2005 Josep A. Pujante i Conesa
 2006 Víctor J. Marí i Balcells (p)
 2006 Enric Aragonés Benaiges (p)
 2007 Armand Rotllan i Verdaguer
 2007 Joan Pujol i Ros (p)

2007 Joan Vilalta i Franch
 2008 Josep Corbella i Duch
 2008 Roger Armengol i Millans
 2008 Joan Gené i Badia
 2008 Jesús Martí Prieto Vives (p)
 2008 Àlvar Vera i Granados (p)
 2008 Ferran Sabaté i Casellas (p)
 2010 Miquel Ylla-Català i Genís
 2010 Josefa Canals Sans
 2010 Daniel Cruz Martínez
 2010 Josep Arimany Manso
 2010 Rafael Manzanera López
 2010 Amando Martín Zurro
 2010 Josep M. Forcada Casanovas
 2010 Josep M. Simón Tor (p)
 2011 Virgínia Novel Martí (p)
 2011 Àngel Manuel Hernández Cardona (p)
 2011 Paloma Ruiz Vega (p)
 2012 Miquel Balcells Riba
 2012 Josep Toro i Trallero
 2012 M. Teresa Anguera i Argilaga
 2012 Joaquim Brufau de Barberà
 2013 Begonya Torres Gallardo (p)
 2014 Antoni Trilla Garcia
 2014 Juan Ignacio Gil Pérez (p)
 2014 Roberto Elosua Llanos
 2015 Pere Munné i Mas (p)
 2015 Genís Sinca i Algué (p)
 2016 Montserrat Agut Bonsfills
 2016 Teresa Estrach Panella
 2017 Joan Monés i Xiol
 2017 Joan Carles Riera Socasau
 2017 Àngela Domínguez Garcia
 2018 Elena Guardiola i Pereira
 2018 Josep M. Simón i Castellví

ACADÈMICS CORRESPONENTS AMB CARÀCTER NAT

Tots els acadèmics numeraris de les R.R.A.A. de Medicina de l'Estat espanyol

ACADÈMICS CORRESPONENTS ESTRANGERS

(Elegits des de 1986)

1986 J. Stewart Cameron (Regne Unit)
 1986 Jacques Dubarry (França)
 1987 M. Carmelo Martínez (Mèxic)
 1988 Dominique Droz (França)
 1988 Kay Clawson (USA)
 1988 Horacio Rodríguez Castells (Argentina)
 1989 Jean Berger (França)
 1989 Herman E. Berrios (Regne Unit)
 1990 Diego De Caro (Itàlia)
 1990 Albert Esconville (Bèlgica)
 1991 Victor Espinosa de los Reyes Sánchez (Mèxic)
 1991 Antonio Fraga Mouret (Mèxic)
 1991 Manuel Velázquez Juárez (Mèxic)
 1991 Filippo M. Ferro (Itàlia)
 1991 Marie Claire Gluber (França)
 1992 Alfredo D. Bonsignore (Itàlia)
 1992 Sergio B. Curri (Itàlia)

1992 Liberato J. Didio (USA)
 1992 Adolfo Martínez Palomo (Mèxic)
 1993 Ian A. D. Bouchier (Regne Unit)
 1993 Paul Fleury (França)
 1993 José M. García de Valdecasas Rath (Mèxic)
 1993 Emilio Barragán Hernández (Mèxic)
 1993 Ricardo P. Cabral (Portugal)
 1994 Carlos Campillo Serrano (Mèxic)
 1994 Pelayo Vilar Puig (Mèxic)
 1995 Anthony S. Fauci (USA)
 1999 Maurizio Luca-Moretti (Itàlia)
 1999 Fabio A. Cabrera Polanco (R. Dominicana)
 1999 Meinhard Classen (Alemanya)
 2000 Eduardo A. Santiago Delpín (Puerto Rico)
 2000 Josep García Llauredó (USA)
 2000 Fernando Mañé Garzón (Uruguai)
 2000 Enrique Wolpert (Mèxic)
 2000 Antoine Dhem (Bèlgica)
 2001 José Aristodemo Pinotti (Brasil)
 2001 Concepció Brandt-Casadevall (Suïssa)
 2001 Miguel E. Cabanela (USA)
 2002 Julio Everardo Sotelo Morales (Mèxic)
 2002 Juan Ramon de la Fuente (Mèxic)
 2003 Raffaello Cortesini (USA)
 2004 Otto Dörr Zegers (Xile)
 2004 Héctor Pérez-Rincón García (Mèxic)
 2005 Misael Uribe Esquivel (Mèxic)
 2005 Roberto Medina Santillán (Mèxic)
 2005 Alejandro Mohar Betancourt (Mèxic)
 2005 Luis A. Díaz (USA)
 2005 Ana Kaminski (Argentina)
 2005 Roque Sáenz Fuenzalida (Xile)
 2006 Erich Sahling (Alemanya)
 2006 Giorgio Brunelli (Itàlia)
 2006 William Richards (USA)
 2007 Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero (Mèxic)
 2007 Norberto Treviño Garcia Manzo (Mèxic)
 2007 Daniel C. Batlle (USA)
 2007 Juan Carlos Kaski (Argentina)
 2009 Andrzej Maciej Wojtczak (Polònia)
 2010 Andreu Baliarda Casajuana (Suïssa)
 2010 Salvador Castells Cuch (USA)
 2010 Carlos Roberto Hojaij (Austràlia)
 2010 José Serra da Silva Neves (Portugal)
 2012 Pere Santamaria (Canadà)
 2012 Madalena Folque Patricio (Portugal)
 2012 Enrique Ruelas (Mèxic)
 2012 Carlos Viesca (Mèxic)
 2012 David Kershenobich (Mèxic)
 2012 Enrique Luis Graue Wiechers (Mèxic)
 2013 Paolo Menghini (Itàlia)
 2013 Pierre Lafforgue (França)
 2013 Joan Sabaté Casellas (USA)
 2013 Charles Tamarelle (França)
 2013 Alexander Yussim (Israel)
 2013 Ronald Harden (UK)
 2014 Antoni Ribas Bruguera (USA)
 2017 Jesús González Bosquet (USA)
 2017 Maria José Merino (USA)

Vida Acadèmica

PREMIS DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

Carrer del Carme, 47 · 08001 Barcelona · Tel: 93 317 16 86 · e-mail: secretaria@ramc.cat

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA CONVOCATÒRIA DE PREMIS DEL CURS 2019

I. PREMI EN HONOR DE L'ACADÈMIC DR. FRANCESC SALVÀ I CAMPILLO

Tema relacionat amb alguna de les quatre seccions de l'Acadèmia:

Ciències bàsiques, diagnòstiques, terapèutiques i afins – Medicina – Cirurgia –
Ciències mèdiques socials i afins.

És el premi més antic de l'Acadèmia, atorgat per primera vegada l'any 1792.

II. PREMI DE MEDICINA I SANITAT COMARCALS

Tema: Estudi de qualsevol aspecte sanitari referit a alguna localitat o comarca de Catalunya.

III. PREMI DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

Concedit a una tesi doctoral presentada, llegida en alguna de les Facultats de Medicina de Catalunya, dins dels dos anys naturals anteriors a la convocatòria del premi.

Caldrà presentar fotocòpia de la certificació del dia de lectura (papereta o altre document).

IV. PREMI DEL DOCTOR LLUÍS SAYÉ

Tema: Estudi de la vida i obra científica d'algun dels acadèmics numeraris o corresponents de la institució, ja traspasat.

V. PREMI JOAQUÍN BARRAQUER

Distingir el millor treball d'oftalmologia publicat en revistes nacionals o estrangeres indexades, durant els dos anys anteriors a la convocatòria.

D'acord amb el conveni vigent aquest premi **serà guardonat amb el títol d'Acadèmic Corresponent.**

VI. PREMI PROFESSORS SALVADOR I JOSEP-MARIA GIL-VERNET

Tema: Sobre un treball de l'especialitat d'Urologia.

Dotació: Mil euros

D'acord amb el conveni vigent aquest premi **serà guardonat amb el títol d'Acadèmic Corresponent.**

VII. PREMI DE LA FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT

Serà concedit a l'autor espanyol que consti com a primer signant del millor article sobre trasplantament publicat en el període i condicions establertes per la convocatòria de la FCT. <http://www.sctransplant.org/indexcat.html>

D'acord amb el conveni vigent aquest premi **serà guardonat amb el títol d'Acadèmic Corresponent.**

CONDICIONS GENERALS DELS PREMIS

1. Poden optar-hi tots els titulats en ciències sanitàries o activitats afins, espanyols i estrangers.
2. No poden optar-hi els Membres Numeraris de l'Acadèmia.
3. Els treballs han de ser inèdits, excepte si el premi es per treballs publicats.
4. No podrà ser presentat un mateix treball en diferents premis, de l'Acadèmia ni simultàniament en altres institucions
5. S'han d'enviar, per duplicat, a la Secretaria de l'Acadèmia (carrer del Carme núm. 47, 08001 Barcelona). El termini d'admissió és fins a les 12 hores del dimarts 31 d'octubre de 2019.
6. Cada treball ha d'estar identificat únicament amb un lema, i sense que en cap lloc visible hi consti el nom de l'autor, llevat del cas de les tesis doctorals.
7. Junt amb el treball, els autors faran constar la seva identificació personal en un sobre tancat, al davant del qual hi haurà solament el lema. Allí han d'expressar les seves dades d'identificació personal i, en les memòries de tipus clínic o de recerca, la Institució on s'ha fet el treball.
8. Les pliques dels treballs premiats seran obertes en sessió de la Junta de Govern, informant-ne als autors dels treballs premiats. **El lliurament del premi es farà en el transcurs de l'Acte d'Inauguració del curs 2020 (darrer diumenge del mes de gener)**. Les pliques dels altres treballs seran destruïdes sense obrir-les.
9. Els treballs premiats passaran a ser propietat de l'Acadèmia, d'acord amb l'article 39 dels seus Estatuts. Totes les memòries restaran dipositades i conservades a l'Arxiu de l'Acadèmia, sense que cap d'elles sigui retornada.
10. El títol d'Acadèmic Corresponent, es concedirà només al primer signant, o al següent, si l'anterior ja el tenia.

Barcelona, 27 de gener de 2019

Josep A. Bombí
President

Jordi Palés i Argullós
Secretari General

Iconografia de l' Acadèmia



Dr. Pere Domingo i Sanjuan (Tarragona, 1896 - Barcelona, 1979).
President durant el període de 1971 a 1979.