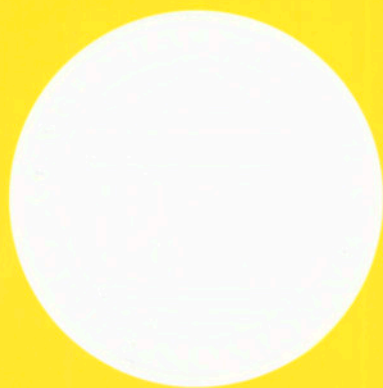


revista de la
REIAL ACADÈMIA
DE MEDICINA
DE CATALUNYA



VOLUM 9 - N.º 3 - SETEMBRE/DESEMBRE 1994

NORMES PER A L'ADMISSIÓ DE TREBALLS

1) Els originals, mecanografiats a doble espai i sense esmenes, s'enviaran a la Redacció de la Revista per triplicat. Hi figuraran els noms i cognoms dels autors, el centre o lloc de treball i l'adreça postal pertinent.

2) Segons el contingut, els treballs admesos es publicaran en alguna de les seccions següents: Articles, Originals d'Investigació i Cartes al Director. En la secció d'Articles es publicaran les conferències magistrals o els treballs d'interès científic general. Originals d'Investigació són els treballs concrets, notables per llur interès i novetat. Cartes al Director són breus comunicacions científiques o primícies de resultats.

3) Els articles podran tenir una extensió màxima de 16 fulls DIN A4, mecanografiats a doble espai i inclouran un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès. La bibliografia es citarà amb l'ordre següent: autor o autors i cognoms i inicials dels noms; títol del treball; nom de la revista; volum; pàgines inicial i final; i l'any de publicació.

4) Els Originals d'Investigació estaran redactats en català o castellà i tindran una extensió màxima de 16 fulls DIN A4 a doble espai i comprendran els apartats següents: A) Introducció; B) Material i Mètodes; C) Resultats; D) Discussió o Conclusions. S'inclourà un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès.

5) Figures i taules. S'admetran les necessàries però llur espai comptarà en el de la totalitat del treball. Els peus de figura s'escriuran a part, amb identificació ben clara.

6) Les paraules «clau» del títol, per a guiatge dels bancs de dades, es seleccionaran i constaran subcattades al final del text.

NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS

1) Los originales, mecanografiados a dobles espacio y sin enmiendas, se remitiran a la Redaccion de la Revista por triplicado. Deberan figurar los nombres y apellidos de los autores, el centro o lugar de trabajo y la direccion postal pertinente.

2) Segun el contenido, los trabajos admitidos se ubicaran en alguna de las siguientes secciones: Articulos, Originales de Investigacion y Cartas al Director. En la seccion de Articulos se publicaran las conferencias magistrales o los trabajos de interes científico general. Originales de Investigacion son los trabajos concretos, notables por su interes y novedad. Cartas al Director son breves comunicaciones científicas o primicias de resultados.

3) Los Articulos podran tener una extensio maxima de 16 hojas DIN A4 a doble espacio e incluiran un resumen en el idioma original y su traduccion al ingles. La bibliografia se citara con el siguiente orden: autor o autores (apellidos e iniciales de nombres); titulo del trabajo; nombre de la revista; volumen; paginas inicial y final y año de publicacion.

4) Los Originales de Investigacion estaran redactados en catalan o castellano, tendran una extension maxima de 16 hojas DIN A4 a doble espacio, y comprenderan los siguientes apartados: A) Introduccion; B) Material y Metodos; C) Resultados; D) Discusion y/o Conclusiones. Se incluire un resumen en el idioma original y su traduccion al ingles.

5) Figuras y tablas. Se admitiran las necesarias pero se contara su espacio en el de la totalidad del trabajo. Los pies de figura se escribiran aparte, con identificacion bien clara.

6) Las palabras «clave» del titulo, para guia de los bancos de datos, se seleccionaran y constaran subrayadas al final del texto.

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM NOVÈ - N.º 3

TERCER QUATRIMESTRE, 1994

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA:

PRESIDENT:	Josep Laporte i Salas
VICE-PRESIDENT:	Jordi Gras i Riera
SECRETARI GENERAL:	Joaquim Tornos i Solano
VICE-SECRETARI COMPTADOR:	Josep A. Salvà i Miquel
TRESORER:	Josep Sèculi i Brillas
BIBLIOTECARI:	Jacint Corbella i Corbella
VOCALS:	Josep Esteve i Soler Jordi Sans i Sabrafen
SECRETARI D'ACTES:	Alfons Gregorich i Servat
ARXIVER:	Josep M. Massons i Esplugas
PRESIDENT D'HONOR:	Belarmino Rodríguez i Arias

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA:

DIRECTOR:	Francisco García de Valdecasas i Santamaría
SUB-DIRECTOR:	Santiago Vidal i Sivilla
SECRETARI:	Francisco Climent i Montoliu
CONSELLERS:	Moisès Broggi i Vallès Josep M.ª Calbet i Camarasa Antoni Caralps i Riera Manuel Carreras i Roca Jacint Corbella i Corbella Rafael Esteve de Miguel Joan Gibert i Queraltó Josep M. Massons i Esplugas Domingo Ruano i Gil Jordi Sans i Sabrafen Joaquim Tornos i Solano

REDACCIÓ: Carme, 47 - 08001 Barcelona

PROPÒSITS EDITORIALS

Fonamentalment, el contingut de la Revista reflectirà les sessions, comunicacions i demés activitats científiques de la Reial Acadèmia. Tanmateix, les seves pàgines estaran obertes als treballs de col·laboració informats favorablement pel consell de redacció.

La publicació de la Revista serà cuatrimestral i el seu contingut es distribuirà en les seccions següents:

1) **Articles.** En general es publicaran en aquesta secció les conferències pronunciades per acadèmics numeraris o corresponents o per personalitats sobresortints especialment invitades.

2) **Originals d'investigació.** En aquesta secció s'inclouran treballs originals d'investigació, notables per llur interès i novetat i estructurats com s'indica en les normes d'admissió.

3) **Cartes al Director.** Seran comunicacions breus que aportin alguna investigació inicial, primícies de resultats o experiències personals en algun camp concret.

4) **Temes d'Actualitat.**

5) **Notícies Acadèmiques.**

6) **Relació de publicacions i llibres rebuts.**

PROPOSITOS EDITORIALES

Fundamentalmente, el contenido de la Revista será reflejo de las sesiones, comunicaciones y demás actividades científicas de la Real Academia. Sus páginas estarán abiertas también a los trabajos de colaboración favorablemente informados por el consejo de redacción.

La publicación de la Revista será cuatrimestral y su contenido se distribuirá en las siguientes secciones:

1) **Artículos.** En general se publicarán en esta sección las conferencias pronunciadas por académicos de número o correspondientes o por personalidades relevantes especialmente invitadas.

2) **Originales de Investigación.** Se incluirán en esta sección trabajos originales de investigación, notables por su interés y novedad y estructurados como se indica en las normas de admisión.

3) **Cartas al Director.** Serán comunicaciones breves que aporten alguna investigación inicial, primicias de resultados o experiencias personales en algún campo concreto.

4) **Temas de Actualidad.**

5) **Noticias Académicas.**

6) **Relación de publicaciones y libros recibidos.**

ARTICLES

SOLVENTACIÓ D'UNA LIMITACIÓ TÈCNICA DE LA CITOGENÈTICA, MITJANÇANT L'ÚS DEL MICROONES

Dr. Francesc Solé Ristol

Servei de Citologia Hematològica (Dra. Woessner)
Unitat d'Hematologia i Oncologia 1973
Hospital Central L'Aliança
Av. Sant Antoni M^a Claret 200
08025 Barcelona

En Medicina i en general a totes les branques del coneixement científic es donen a vegades solucions a problemàtiques tècniques assistencials mitjançant mesures alternatives molt casolanes d'indiscutible valor pràctic. A vegades disposem de solucions fàcils ben abastables per obstacles a primera vista gens senzills.

En el camp de la citogenètica, un obstacle important es que un resultat normalment s'ha de donar amb retràs degut a que si les preparacions es tenyeixen el mateix dia de la seva preparació, els cromosomes no es poden distingir bé.

L'estudi dels cromosomes en la fase de metafase, constitueix la base de les tècniques citogenètiques. Els cromosomes es poden distingir uns dels altres per la seva morfologia i pel seu tamany. Segons la posició del centròmer els cromosomes poden ser: Acrocèntrics (el centròmer és en un extrem), submetacèntrics (el centròmer no és al mig del cromosoma), metacèntric (el centròmer

és al mig del cromosoma). Per tal de diferenciar els cromosomes, sobretot els d'igual morfologia i tamany, s'han d'aplicar les tècniques d'identificació cromosòmica o, més comunament, tècniques de bandeig. La tècnica de bandeig més emprada en citogenètica és la de bandes G; es diu així perquè antigament s'utilitzava el colorant Giemsa. Mitjançant aquesta tècnica, cada cromosoma mostra unes franges blanques, grises o negres, més o menys amples que caracteritzen a cadascun d'ells. Per obtenir bandes G, s'han de deixar les preparacions uns dies o inclús setmanes abans d'aplicar la tinció.

Aquesta tècnica que és molt útil per distingir els cromosomes, té la principal limitació de que requereix un temps des que s'obtenen les preparacions o extensions, fins que es pot aplicar la tinció de bandes G. Aquest retràs en l'obtenció de bandes condiciona que el resultat citogenètic es doni més tard.

En el camp de la citogenètica hematològica i també en el diagnòstic prena-

taí, és molt important donar el resultat quan abans millor.

Per solventar aquest problema, hem adoptat la tècnica de bandes G amb l'ús d'un forn de microones per poder obtenir bones bandes G el mateix dia que s'obtenen les extensions. L'ús del microones ha estat influït per prèvies publicacions que recullen l'utilitat d'aquest en el laboratori¹.

La metodologia a seguir és la següent:

Un cop obtingudes les extensions, es

deixen assecar durant una hora a temperatura ambient. Tot seguit, es posen dins d'un microones durant cinc minuts a la màxima potència. Per últim, es tenyeixen durant tres minuts amb colorant Wright, diluït amb tampó Sorensen (proporció 1:3).

Amb aquesta simple modificació, s'obtenen bandes G de bona qualitat, tant en preparacions de sang perifèrica, com de medul·la òssia, com de líquid amniòtic o de vellositats coriòniques.

1 Boon M.E., Kok L.P. En: The art of microscopic visualization. En: The microwave cook-book of pathology. Leyden: Coulomb Press, 1989.

ORIGINALS

PSIQUIATRÍA Y FARMACOLOGÍA

Dr. Francisco García Valdecasas

Por mi formación experimental y por mi especialización en Farmacología he contemplado muy de cerca la evolución de todas las sustancias que hoy se llaman psicoactivas. Es decir, las he contemplado como fármacos que al modificar la fisiología cerebral influyen sobre el comportamiento o más propiamente y ampliamente sobre las facultades mentales y los estados de ánimo. Sin embargo las corrientes de opinión que un día negaron toda importancia al cerebro en las alteraciones mentales o si se quiere psicóticas, hoy día se inclinan hacia la vertiente inversa olvidándose del platónico principio de que en el justo medio está la virtud.

Y digo todo esto porque la Psiquiatría "ánimica" o "psicogénica"⁽¹⁾, es decir la Psiquiatría que podríamos llamar puramente psíquica o espiritual, ente abstracto que concebía las enfermedades mentales como totalmente desligadas de la fisiología cerebral (¡Nosotros no tenemos nada que ver con el cerebro! le oí decir un día, hace ya muchos años, a un viejo y prestigioso psiquiatra) no puede ya mantenerse. Porque difícilmente podría llamarse psiquiatra quien ante una esquizofrenia, una manía, una depresión endógena

etc. no recurriera a uno de los muchos fármacos indicados que hoy existen en la Farmacopea (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, sales de litio etc.).

Sin embargo yo quisiera hoy romper una lanza, no por los viejos conceptos, pero sí por las viejas experiencias de los psiquiatras del pasado que no todos los resultados que obtenían eran fracasos. Al enfocar hoy las enfermedades mentales siguiendo los principios que la Farmacología, con sus éxitos prácticos, ha impuesto a las leyes del comportamiento, basados en la infinita serie de transmisores del sistema llamado "difuso" o "modulador" (serotonina, dopamina, adrenalina, acetil-colina, VIP, opiáceos endógenos etc. etc. y de sus correspondientes agonistas y antagonistas artificiales, o en la otra serie de transmisores del sistema "jerárquico": Amino-ácidos excitotóxicos (AAE), Gamma-aminobutírico (GABA) y Glicina e, igualmente, sus agonistas y antagonistas no naturales) se ha de reconocer que no son suficientes para comprender toda la complejidad de la enfermedad mental cualquiera que sea el diagnóstico que se haga.

En cualquier capítulo de la Patología Médica conocemos que una lesión ini-

1. Prefería llamarla "no biológica" si pudiera este término no crear confusiones o con la psicología biológica de A. Meyer o con otras teorías al uso que emplean incorrectamente la palabra "biología".

cial radicada en un órgano no sólo muestra alteraciones funcionales en ese órgano sino también en otros más o menos relacionados porque, según se sabe hoy, todos los órganos se relacionan entre sí y aún más todas las células. Incluso es conocido que los trastornos que más llaman la atención o ponen más en peligro la vida no se deben, en algunos casos, al órgano afectado sino al correlacionado, incluidas posibles manifestaciones mentales. Si esto es así a nivel orgánico-universal ¿Que no será en el (SNC) cuyas células tienen como misión fundamental justamente el correlacionarse entre sí y con el resto del cuerpo? Es evidente así mismo que si conocemos la causa prima y la podemos corregir, toda la sintomatología consecuente también se corrige. De todo ello hay numerosos ejemplos por todos conocidos en la Patología, especialmente en el capítulo de las secreciones internas aunque naturalmente no sólo en él. La ilusión de la Psicofarmacología es precisamente encontrar, si la hay, la lesión inicial para así poder combatir el síndrome por amplio que fuera.

INTERRELACIONES CELULARES

Todo organismo pluricelular es un conjunto de seres asociados para el beneficio mutuo. Esto supone la necesidad de que cada célula esté informada de la "labor" que debe desarrollar en cada momento para el beneficio del conjunto. El estado armónico habitual de "salud" orgánica o mental es fruto del perfecto funcionamiento de un sistema informático fabulosamente complicado.

Así pues, toda célula ha de poder emitir mensajes y también recibirlos. Estos mensajes son siempre de naturaleza química (se dice bioquímica porque sólo los seres vivos son capaces de ello). El Sistema Nervioso Central (SNC) no es más que una parte acotada del organismo adaptada a la información tanto interna (entre todos los billones de células) como externa (del organismo como un todo con el exterior). Sus mensajes son, sin embargo de la misma naturaleza y obedecen a las mismas reglas más o menos modificadas.

En la interrelación celular hay tres elementos:

1. **El Transmisor.**
2. **La Transmisión.**
3. **El Receptor.**

Los transmisores son siempre compuestos químicos predeterminados según la clase de información. Hoy día se conocen más de 50 y la lista no se ha terminado aún. La transmisión, la información en acto, tiene variantes en el espacio y en el tiempo. Puede ser al entorno inmediato o a grandes distancias y también puede requerir o no urgencia. Por último el "receptor" ha de ser un orgánulo específico que interprete la información según el contenido de ésta y la situación actual de la propia célula. El mismo mensaje puede producir un efecto en una célula y el contrario en otra, también un efecto ahora y el contrario luego en la misma célula.

Podemos considerar también tres niveles:

1. **Metabólico.**
2. **Vegetativo.**
3. **Animal.**

En el primero y segundo nivel están

las inter-relaciones orientadas a la armonía óptima para beneficio del conjunto. En el tercer nivel se comprenden todas las funciones que relacionan al animal con el medio que le rodea.

En el primer nivel las funciones estrictamente metabólicas no requieren urgencia y por ello se transmiten por difusión en los líquidos orgánicos. Las acciones vegetativas (adaptación de las funciones de los órganos concretos; digestivo, circulatorio etc.) tienen mayor premura y por ello los transmisores se liberan en el entorno concreto y en el momento justo gracias a Sistema Nervioso especialmente adaptado.

El tercer nivel, el de la vida de relación requiere una información de máxima urgencia. El entorno es el "medio ambiente" físico, geográfico o biológico (presencia de depredadores) que rodea al organismo entero y la reacción ha de ser también de la totalidad del organismo. Esto exige un sistema de información muy perfeccionado y dominante sobre los dos sistemas anteriores, ya que la reacción animal ha de exigir también, aparte de movimientos, condiciones metabólico-vegetativas para poderlo realizar.

Para cumplir las funciones informativas a estos tres niveles el sistema se ha adaptado pero manteniendo los principios fundamentales que no pueden ser otros que bioquímicos. En los últimos años se han realizado grandes avances

en su conocimiento promocionados fundamentalmente por las nuevas aportaciones al conocimiento funcional de los receptores. Nuestro propósito es dar una información de estos avances que modifican fundamentalmente la concepción de la funcionalidad del SNC y abren esperanzas a una terapéutica más científica de sus trastornos.

TRANSMISORES QUÍMICOS EN EL SNC⁽²⁾

Los primeros transmisores químicos conocidos fueron la adrenalina y la acetil-colina. La primera era el transmisor universal de las sinapsis terminales del Simpático. La segunda lo era del Parasimpático. Pronto se vio que esta diferenciación anatómica no se correspondía exactamente con la bioquímica. Había terminaciones que por anatomía eran del simpático y sin embargo utilizaban como transmisor la acetil-colina (sudoríparas) y a la inversa. La correlación era mucho más compleja y de carácter funcional. Además en las sinapsis neurona-neurona de los ganglios tanto simpáticos como parasimpáticos el transmisor era la acetil-colina.

¿Cuales eran los transmisores en las sinapsis interneuronales del SNC? El problema era sumamente difícil. Precisamente los resultados obtenidos con tratamientos en clínica orientaban bas-

2. Damos a continuación la lista, no completa, de los transmisores bien identificados hasta ahora: Acetilcolina, Adenosina, Adrenalina, Angiotensina, Bombesina, Bradicinina, Colecistocinina, Cistina, Dopamina, Endotelina, GABA, Glutarnato, Histamina, Melatonina, Oxido nítrico, Octopamina, Opioides, Purinas, Serotonina, Somatostatina, Taquicinina, VIP (Polipéptido intestinal vasoactivo). Hay que añadir la interminable serie de Interleucinas, Interferones, aminas biógenas, etc.

tante hacia los mismos transmisores que en la perifería. Los transmisores conocidos, tan activos en la experimentación, administrados incluso intravenosamente, carecían de efecto central. Pero la tradición médica empírica ayudó entonces. Una planta de origen oriental contenía un alcaloide estimulante que aliviaba el sueño y la fatiga. Su fórmula química derivaba de la adrenalina. Era la Efedrina. La explicación se dejaba caer. Aquel alcaloide atravesaba la barrera hematoencefálica y producía el efecto "simpático" que como en la perifería era "ergotropo". Entonces resultó fácil a la Química obtener otras sustancias derivadas aún más activas, incluso activísimas (anfetamina). Y también encontrar explicación al efecto de otras drogas tradicionales (cocaína) de efectos parecidos, aunque su química no fuese tan semejante. El razonamiento inmediato fué simple: los transmisores adrenérgicos también tenían en el SNC acciones estimulantes como en la perifería. Algo semejante sucedió con el principio tóxico (muscarina) de un hongo, la Amanita Muscaria cuyas acciones simulaban las de la acetil-colina. El portillo de la fortaleza se abría.

Estos recuerdos históricos parecen tener hoy poca importancia. Sin embargo la tienen porque a primera vista ofrecían una imagen bioquímica del SNC semejante a la del SN periférico que tardó mucho tiempo en desvanecerse. Nuevas sendas de investigación hacia los años ochenta fueron decisivas para comprender el problema.

LOS DOS SISTEMAS DEL SNC

En el SNC existen dos sistemas neu-

ronales con funciones y bioquímica completamente distintas:

1. El Sistema Jerárquico o Específico.

2. El Sistema Difuso o Modulador. Los estudiaremos separadamente.

1. Sistema Jerárquico. El sistema que se ha llamado "jerárquico" y también "específico" está formado por dos clases de fibras:

A) Las grandes vías **sensitivas y motoras**, llamadas de proyección, de axones gruesos recubiertos con mielina y gran velocidad de conducción (de 50 a 100 m/s). Tienen como transmisores en sus sinapsis a los aminoácidos dicarboxílicos (glutámico y aspártico) y dan siempre potenciales postsinápticos de excitación (EPSP). Los receptores de las sinapsis de este sistema (GLURs) son igualmente de transmisión rápida, y son llamados "de canal iónico gobernados por ligando" (ligand-gated ionic receptors) es decir, actuados directamente por el transmisor, de forma que al unirse éste abren el canal en menos de una milésima de segundo. El conjunto forma las vías centrípetas y centrífugas a través de grandes trayectos entre núcleos bien definidos. El ejemplo más notable es la vía motora voluntaria que lleva los impulsos desde la corteza cerebral hasta los músculos con una sola interrupción sináptica en el asta anterior de la médula. La vía sensitiva hace más relevos. Estos transmisores (AAE) son tóxicos produciendo la necrosis neuronal cuando están en exceso, por ejemplo, por sobre estimulación de la sinapsis. Se les ha relacionado con los trastornos neurológicos tras shocks intensos convulsivos por anoxia, hipoglicemia, traumatismo o síndromes epilépticos. También se les ha relacionado con la

esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Alzheimer, la corea de Huntington o el Parkinson. También intoxicaciones alimenticias están relacionados con estos transmisores (véase más adelante).

B) Al mismo sistema jerárquico pertenecen las vías de asociación. Son igualmente de axones gruesos con mielina, pero más cortos que se ramifican en la vecindad del soma neuronal. Dan siempre potenciales postsinápticos inhibitorios. Tienen como transmisores el Gamma-aminobutírico (GABA) y el aminoácido Glicina (GLY). Los receptores (GABARs y GLYRs) son también de canal iónico directo. Controlan la transmisión de la excitación de tal manera que el bloqueo por estricnina del GLYR, predominante en el territorio medular, o por picrotoxina del GABAR, que predomina en el cerebral, da lugar a violentas convulsiones.

2. Sistema Difuso o Modulador. El segundo sistema es el llamado "difuso" y también "no específico" o quizás mejor "modulador". No se tenía idea de su existencia hasta los años sesenta cuando pudieron teñirse sus finas fibras con la técnica de fluorescencia con formaldehído. Está formado por neuronas con axones muy finos, según ya hemos dicho, no mielínicos, de conducción lenta (0,5 m/s) con numerosas varicosidades que contienen transmisores que parece que se vierten en los líquidos interneuronales de forma difusa sin formar verdaderas sinapsis. Las neuronas de este sistema forman núcleos pequeños, en especial en el cerebro medio, y sus axones se ramifican repetidamente hasta el punto de que muy distintas partes del cerebro y tronco del encéfalo

pueden ser inervadas por la misma neurona. Los transmisores son distintos a los del sistema anterior. Son los transmisores típicos de las sinapsis periféricas: noradrenalina (NA), adrenalina (A), acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), y dopamina (DA) y además otros muchos, en general péptidos como los opiáceos endógenos, la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la vasopresina etc. etc.

Los receptores del sistema difuso son también distintos. Pertenecen a la misma clase que los receptores del sistema vegetativo. Están formados por una cadena de elementos funcionales que termina en la activación de un enzima con la formación de un "segundo mensajero" en el interior celular el cual activa una serie de intercambios iónicos entre el exterior e interior celular y también entre diversas estructuras del propio interior celular. Una proteína de importancia excepcional (la proteína G) es elemento clave. La transmisión sináptica no es, por lo tanto, tan rápida pero es mucho más selectiva. Los receptores son el elemento funcional verdaderamente importante de la información y por ello merece la pena que los consideremos con algún detalle.

RECEPTORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los receptores son la base del sistema, informativo celular. Reciben la señal que conllevan los transmisores químicos y la procesan en el efecto adecuado. Están constituidos por una molécula proteica compuesta de varias subunidades, enclavada en la membra-

na celular a la que atraviesan. Tienen así una parte externa en la que se encuentra el sitio de unión (binding site) al que se unirá el transmisor sináptico (agonista) que lo activa y otra intramembranal. Suele haber también una parte intracelular citosólica. En la porción intramembranal dominan los aminoácidos lipofílicos conforme a la naturaleza lipóide de la membrana, mientras que las porciones externa e interna son hidrofílicas.

Existen dos grandes familias de receptores a las que ya hemos aludido

anteriormente:

1. Receptores de canal iónico directo regulables por ligandos (ligand gated ion channel receptors).

2. Receptores de proteínas G o simplemente Receptores G. Los consideraremos separadamente.

Receptores de canal iónico.

Están formados por varias subunidades (en general cinco) que se disponen formando en su interior un canal que atraviesa la membrana. Normalmente el canal está cerrado y sólo se abre al "ligarse" el transmisor (agonista natural)

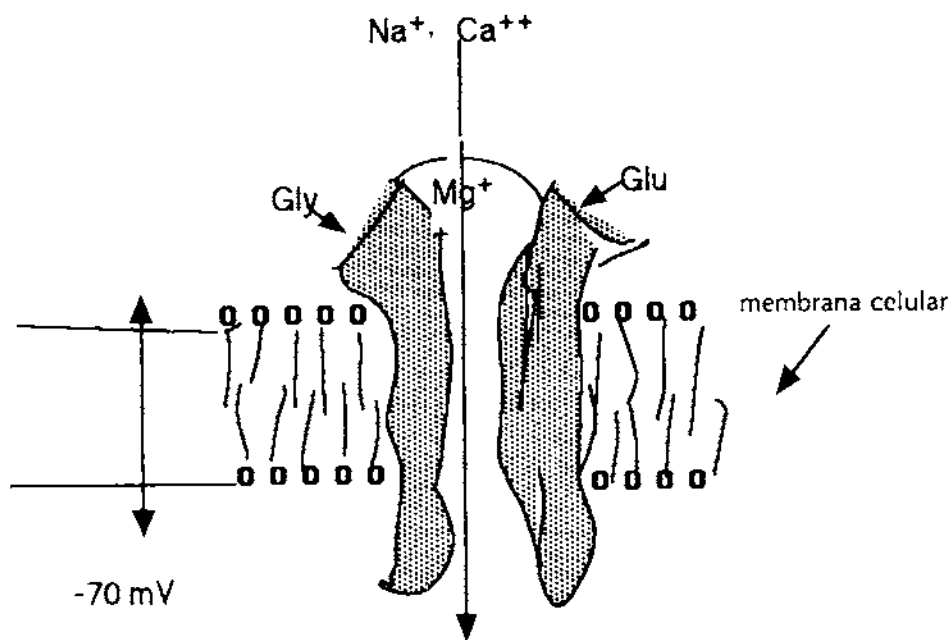


Figura 1

Esquema de un receptor de "canal iónico". En este caso el GluR. Al "ligarse" el Transmisor, se abre el canal y los iones positivos pasan al interior celular por la diferencia de potencial. Al disminuir la polarización de la membrana salta la corriente de acción. La membrana formada por la Bicapa lipídica es totalmente aislante.

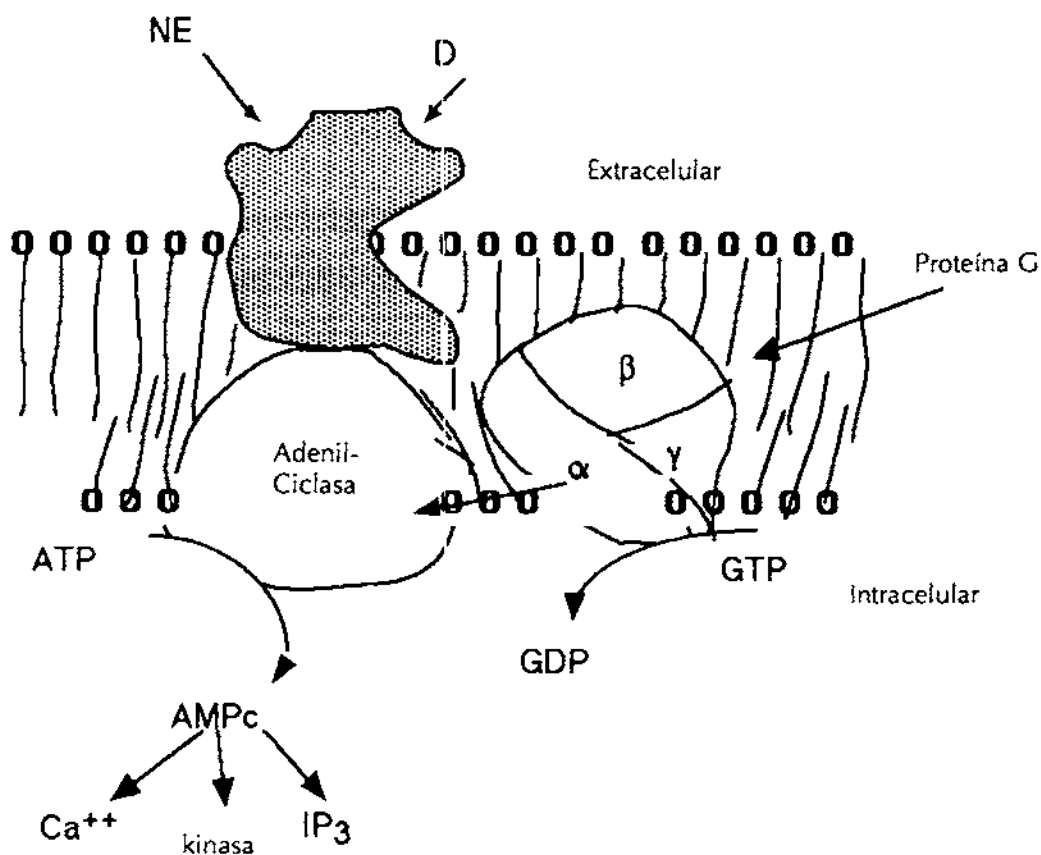


Figura 2
 Esquema de un receptor G. El AMPc es el llamado segundo mensajero. El primero sería el Transmisor. Existen muchas variantes (véase texto). El segundo mensajero puede ser el GMPc y también el efecto de la activación puede ser disminuir en vez de aumentar el AMPc o el GMPc. Los receptores G despiertan el mayor interés pero son muy difíciles de investigar.

al "sitio de unión" dejándolo permeable a los iones. Son de conducción rápida. La señal es siempre la apertura del canal que deja pasar iones del exterior al interior celular, El resultado es, o despolarizar la membrana cuando los iones que pasan son positivos (Na^+ o Ca^{++}) produciendo **excitación** o aumentar su polarización cuando los iones que pasan son negativos (Cl^-) pro-

duciendo **inhibición**.

Las variantes de actividad son muy numerosas. En principio, la principal acción depende del transmisor específico por el que suelen identificarse y denominarse. Así se habla del Receptor Glutamato (GluR), del Receptor GABA (GABAR) y del Receptor Glicina (GlyR) por citar sólo los importantes del sistema **jerárquico** cerebral. Los receptores

Glu son siempre excitadores mientras que los GABARs y los GlyRs son inhibidores.

Independientemente del "sitio de unión" principal, todos los receptores tienen otros "sitios" para "ligandos" diferentes que condicionan y modulan su actividad. Así en el GluR (variante NMDA, el mejor estudiado) existen otros "sitios" para la glicina y para la feniciclidina. Además su actividad depende de la presencia del ión Mg^{++} y del voltaje de polarización (voltage-gated). En fin, un gran número de variantes que le permiten discriminar la respuesta según las circunstancias metabólicas. En los GABARs y en los GlyRs suceden hechos similares en los que no nos podemos detener.

Todas estas variantes dan una gran versatilidad. Si además tenemos en cuenta que cada neurona recibe información por ciento y miles de sinapsis cuando, por el contrario sólo puede dar por su cilindro-eje una única señal integrada podemos imaginar la enorme cantidad de variantes que condicionan su respuesta. Respuesta que, por otra parte también tiene una única variante: la mayor o menor frecuencia de disparo. La normalidad es un difícil equilibrio dinámico mantenido por la presencia simultánea de todos los factores mencionados en adecuada proporción. Si modificamos desproporcionadamente alguno de ellos con artificios podemos provocar violentos resultados. Esto es lo que ocurre, por ejem. cuando por

la acción de la estricnina bloqueamos los receptores GABA inhibidores que ocasionamos las fortísimas convulsiones de todos conocidas.

Receptores de canal iónico son también los receptores nicotínicos transmisor la acetil colina (ACh) en los músculos voluntarios, los receptores 5HT3 en el intestino.

Receptores G. (también llamados moduladores)- La denominación la deben a que su funcionamiento va ligado a la actividad de una proteína G. Esta clase de proteínas son específicas de estos receptores y parecen tener una importancia extraordinaria en el funcionamiento de todo el sistema nervioso y en general en todo el sistema de información celular⁽³⁾.

Los Receptores G. se componen de tres eslabones.

A) El receptor propiamente dicho que es una molécula proteica enclavada en la membrana celular, con su parte externa que tiene el "sitio" de unión para el transmisor, a más de otros "sitios" sensibles a la presencia de otras sustancias (naturales o extrañas) que modifican su reactividad.

B) la proteína G compuesta a su vez de tres unidades: α β y γ .

C) por último, una molécula enzimática, la adenilciclasa, que transforma el ATP en AMPc.

El proceso de estimulación es el siguiente: al unirse el transmisor al receptor, éste activa a la proteína G. Entonces se separa la subunidad α de las

3. Véase en esto mismo número de la Revista el comentario al otorgamiento del premio Nobel 1994 de Medicina a los Dres. Rodbell y Gilman por el descubrimiento de las proteínas G.

otras dos que continúan unidas. La subunidad α es enzimática y actúa sobre el tercer componente, la adenil-ciclasa activándola o inhibiéndola. Proteínas Gs y Gi respectivamente. La Adenil-ciclasa transforma el ATP en AMPc (segundo mensajero) y así el resultado de la activación del receptor (la señal transmitida) será aumento del AMPc si la proteína es Gs o disminución si lo es Gi. El AMPc como segundo mensajero continúa la cadena informática activando diversas protein-quinasas que conducen al efecto fisiológico.

A las dos primeras clases de proteínas G (Gs y Gi) hay que añadir otras muchas que en la actualidad se están estudiando con el mayor interés. El SNC es extraordinariamente rico en estas proteínas hasta el punto de que estando en los tejidos en general en cantidades mínimas, en el cerebro alcanzan concentraciones del 1 %, en especial una llamada G α cuya función se desconoce.

Las clases de receptores G son numerosas. Empezaron a conocerse en la periferia como receptores muscarínicos (AChR) del parasimpático y noradrenalínicos (NER) del simpático. En el SNC existen estas dos clases de receptores (en realidad variantes) y además receptores dopamínicos, (DAR), Adrenalínicos (ER), serotoninínicos (5HT α), opiáceos (OR) de sustancias P etc. con gran cantidad de variantes.

FUNCIONALIDAD

Ya hemos mencionado que de los dos grandes sistemas en el SNC, en las sinapsis del sistema jerárquico (de fibras

gruesas, mielínicas y gran velocidad de conducción) los receptores son GluR (excitantes) o GABAR y GlyR (inhibidores). Por el contrario en el sistema difuso modulador dominan los receptores G con sus múltiples transmisores y variedades. La existencia de estas estructuras y su múltiple funcionalidad marcan el amplio horizonte de la interpretación etiológica y patogénica de las enfermedades mentales y también las posibilidades terapéuticas. Por medio de las propias sustancias naturales y, con más frecuencia, con las de origen xenobiótico (sintéticas o naturales) se consigue actuar sobre las mencionadas estructuras sinápticas en formal imitación de lo que ocurre en el propio funcionamiento fisiológico.

Podemos considerar las siguientes posibilidades:

1. Utilización de **agonistas** que uniéndose al sitio activo corrijan los síndromes por defecto.

2. Ocupación de **bloqueantes** que uniéndose al dicho sitio activo impidan la acción del agonista natural (transmisor) para corregir los síndromes por exceso.

3. Utilización de **antagonistas que estimulen** un receptor de efecto contrario.

4. Ocupación de "sitios" moduladores que existen en el propio receptor con sustancias naturales o extrañas.

5. Bloqueo de la **recaptación** de los agonistas fisiológicos haciendo que estos pervivan más y aumenten su actividad.

6. Utilización de agonistas y antagonistas extraños de acción parcial.

Todas estas posibilidades se dan en la práctica. El problema para el farmacó-

logo es conseguir que la sustancia activa alcance el lugar adecuado en la concentración adecuada. Es decir la farmacocinética es fundamental. Por lo general el agonista fisiológico no suele ser utilizable por la rapidez con que se metaboliza y la dificultad en atravesar las barreras, por ejem. la barrera hemato-encefálica.

ACCIONES NEURO Y PSICOFARMACOLOGICAS

Hay evidencia que las interferencias farmacológicas en el sistema jerárquico producen efectos que se pueden manifestar en alteraciones de la motilidad y de su coordinación. El efecto ya mencionado de la estricnina que bloquea los receptores inhibidores GABA y el de la picrotoxina que bloquea los Gly, produciendo ambos convulsiones es un ejemplo viejo, tanto de la importancia del sistema de asociación inhibitor, como de la posibilidad de actuar sobre él a través de fármacos. No se le ha encontrado aplicación terapéutica a estos efectos aunque en la antigua terapéutica se incluyera a la Nuez vómica en el confuso capítulo de los tónicos. Por el contrario los estimulantes de los dichos receptores inhibidores (benzodiazepinas y barbituratos etc.) forman un capítulo esencial para el tratamiento de los síndromes convulsivos. Es de esperar que del estudio intensivo que hoy se aplica a ellos puedan surgir pronto fármacos mejores que los actuales.

Otras muchas acciones sobre el sistema jerárquico son identificables tanto con la etiología de síndromes patológicos como con acciones terapéuticas en

cuyo detalle no podemos entrar. Sí debemos mencionar la sensibilidad de los receptores Glu a la acción tóxica de sus propios transmisores: glutamato y aspartato. Da la sensación de que estos receptores trabajan al límite de su capacidad y que un exceso de su activación produce la muerte neuronal. Así se ve en Patología los efectos destructivos en las neuronas de los síndromes convulsivos: ya patológicos: epilepsia como accidentales: anoxia, hipoglucemia, intoxicaciones, traumatismos repetidos (boxedores) etc.

Es claro que estos síndromes y acciones se interpretan como fenómenos "neurológicos" y que la acción farmacológica en ellos se interpreta como farmacología neurológica. Sin embargo los fenómenos de la memoria están también ligados a los GluRs o en especial a una variante de ellos, la conocida como receptor NMDA que tiene la propiedad de la "potenciación duradera" (LTP) excitadora en ciertos casos o también en otros casos inhibitor (LTD)

Toda la investigación que en estos momentos se hace (intensísima) apunta en el sentido de que en ese proceso se encuentra la raíz de la memoria y del recuerdo.

Interés práctico tiene el hecho de que en ciertas plantas (*Lathyrus sativa*) existen compuestos de química y acción parecida al glutamato pero con capacidad de ser absorbidos y de atravesar la barrera hematoencefálica, dando un síndrome neurológico (latirismo) relativamente frecuente. En los animales recién nacidos también se observan fenómenos tóxicos del propio glutamato.

Para la patogenia de los síndromes

psiquiátricos, y por lo tanto para la acción farmacológica, resultan más interesantes los receptores G del sistema modulador. No tenemos en ellos acción directa y por lo tanto reproducíble en el experimento. Por su modo de acción son mucho menos conocidos aún cuando su descubrimiento es ya antiguo. A pesar de ello los estudios farmacológicos constituyen el horizonte más prometedor de la Psicofarmacología.

Bien conocidos son los efectos beneficiosos de los bloqueantes dopamínicos en las psicosis graves. Descubiertos en la clínica con una cierta dosis de azar (clorpromazina) son hoy eje fundamental del tratamiento de la esquizofrenia (butirofenonas, clozapina etc.). Los hechos iniciales hallados empíricamente se han corroborado en la experimentación. Tienen también gran interés las diferentes variedades de los receptores 5HT que están relacionados con los estados de ánimo. Diferentes sustancias que actúan sobre estos receptores forman hoy una base sólida para el tratamiento de los síndromes depresivos, incluso los más graves. Los receptores opiáceos modifican o anulan la sensación del dolor. Tienen una farmacología natural conocida desde muy antiguo y de fácil utilización (opio y morfina) que produce una acción muy semejante (casi idéntica) a los opiáceos fisiológicos. Sin embargo su utilización terapéutica, en especial en los síndromes psiquiátricos, se restringe, aunque producen bienestar y euforia, ante el temor del fenómeno de la "dependencia", fenómeno que también producen los propios opiáceos fisiológicos (endorfinas).

Los receptores E y NE regulan la sen-

sación de fatiga y estimulan la ideación. Muchas sustancias al inhibir la recaptación de los transmisores fisiológicos (anfetamina y anfetamínicos) potencian los efectos sobre los receptores obteniéndose, según la dosis, estados de ánimo que van de la simple ausencia de fatiga explotada fraudulentamente en el deporte competitivo, hasta estados de excitación con alucinaciones y trastornos de conducta que se ha dicho son idénticos a los síndromes paranoides de la clínica.

Otro hecho interesante que conocemos por la clínica es el efecto del ión Li^+ en la Psicosis maniaco-depresiva. El mecanismo de su acción parece que está en relación a su capacidad de interferir la dinámica del Na^+ en los canales iónicos por su semejanza y mayor movilidad. Aparte de la mejoría del síndrome psíquico produce trastornos neurológicos diversos.

La especial disposición del Sistema difuso o modulador hace pensar que su función semeja a un sistema endocrino exclusivo para el SNC a fin de mantener a las neuronas en el estado idóneo para que puedan reaccionar en cada momento, lo más adecuadamente posible no sólo a la realidad actual, sino al acervo de experiencia aprendida, es decir a todo el caudal de experiencia pasada que hace única la reactividad de cada ser humano.

CONSECUENCIAS PSICOFARMACOLÓGICAS

¿Que conclusión sacamos de todos estos conocimientos farmacológicos? Hace ya muchos años, hablando con el

Maestro de la Psiquiatría Prof. Sarro le exponía mi punto de vista farmacológico: ¿No crees que es posible que cuando el Psiquiatra habla al enfermo (según las técnicas del animismo, del psicoanálisis, etc.) le está realmente modificando la bioquímica cerebral, le está haciendo lo que podríamos llamar psico-fármaco-terapia? Porque las palabras del médico que llegan al enfermo, en las células de su cerebro no son más que mensajes portados por sustancias bioquímicas y en ellas generan, según su contenido y el recuerdo y la vivencia que conlleven, un efecto emocional que a su vez produce nuevos mensajes, igualmente bioquímicos, que irán a otras células?

He aquí una experiencia fácilmente imaginable. Tres personas desconocidas caminan tranquilamente por una calle. Una es un señor de cuarenta años, soltero, empedernido y poco amigo de la infancia. Otra es una joven casadera con ilusiones maternas. La tercera, por último, es una amante madre de familia. De repente un niño que alegre juega con una pelota se lanza tras ella y cae ante un automóvil que lo arrolla y lo deja destrozado.

La imagen se ha pintado idéntica en las pupilas y en el cerebro de nuestros tres sujetos. Los tres han visto al niño correr alocado tras su juguete. Los tres han contemplado la trágica circunstancia del destrozamiento de la carne infantil prometedora de larga vida. Los tres han mirado aquel rostro alegre, ahora cristalizado en una mueca de dolor. Sin embargo, la terrible experiencia ¿ha sido igual para los tres? Podemos estar seguros que no.

Imágenes, sonidos y, en general sen-

saciones, son ciertamente en nuestro cerebro tan sólo mensajes bioquímicos que actúan sobre receptores especializados. Una misma sustancia química actuando sobre muy distintos receptores en también muy distintas células provoca muy distintas reacciones. Si no conocemos todo el finísimo y complicado entramado por el que discurren tantas intercorrelaciones celulares, no podremos nunca comprender las leyes que rigen su funcionamiento. Pero hay algo más, aún conociéndolas. Es como si conociéramos sólo el "hardware" de un moderno computador. Sin conocer el "software" no podríamos encontrar la verdadera significación. El "Ser" de cada "Homo" es la suma de su hardware heredado y de su software creado a lo largo de su vida consciente. El primero es modificable en gruesos y groseros trazos por la llamada Psicofarmacología, una farmacología que en nada se distingue de la que no es "psico". El segundo sólo puede ser modificable por la modificación bioquímica que produce el único agente capaz de llegar a la profundidad del "Ser": la Palabra.

LA PALABRA AGENTE FARMACOLÓGICO

Toda palabra oída o leída o toda imagen lleva hasta los centros de procesos:

1. Su significado concreto.

2. Su componente evocacional. El significado concreto es siempre el mismo. La evocación es factor variable a lo largo de la vida. El componente evocacional es añadido. Pero aún así, no será

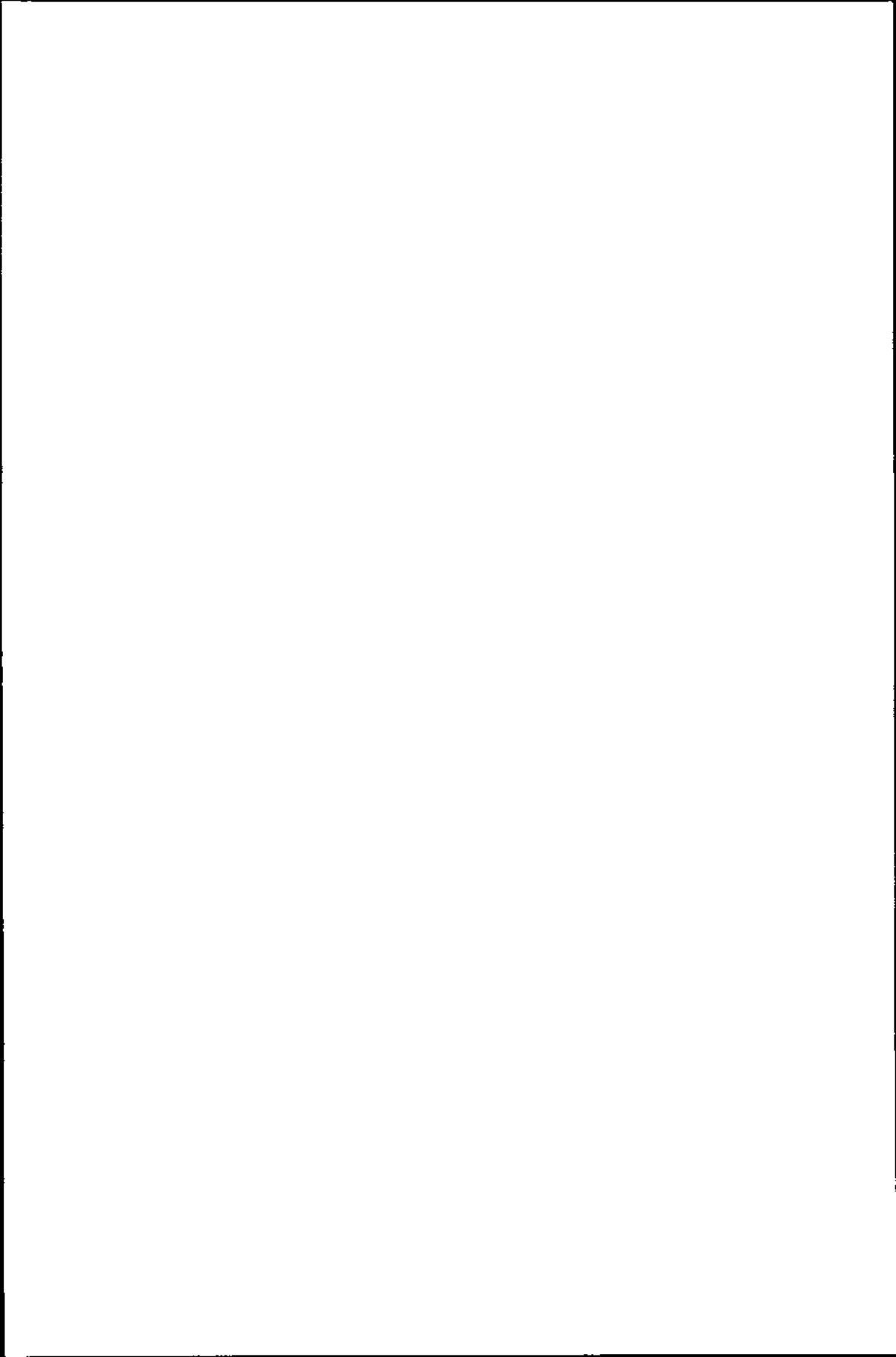
la emoción idéntica tampoco en todos los sujetos de una misma cultura y aún de un mismo ambiente ético-moral. Hay un factor anterior enraizado en la genética y en la "vivencia" (experiencia vivida). Ambas cosas sumadas dan la "unicidad" de cada ser humano, de cada Homo.

En el caso de la palabra, el significado real depende sólo de la convención dialéctica propia del lenguaje. El componente emocional es un complejo conjunto de experiencias acumuladas a lo largo de una vida, mezcladas con la vida misma. El primer proceso es portado por una bioquímica definida que quedará formando la memoria significativa. Por el contrario el componente emocional se va formando lentamente sobre la materia primera y exigirá una bioquímica celular condicionante, una bioquímica de "ambiente". La Palabra es el agente "farmacológico" que puede alcanzar el lugar justo donde la bioquímica debe corregirse.

Debemos distinguir la influencia pedagógica o adoctrinante que envuelve al ser humano desde su nacimiento, cualquiera que sea el entorno cultural en que se desarrolle, del otro entorno emocional que la experiencia personal del "Ser" va forjando junto con su pro-

pia personalidad. La mayor parte de las psicopatías pertenecen a esta esfera. Pienso que analizando objetivamente los grandes éxitos de la Farmacología moderna en el tratamiento de las enfermedades psíquicas sólo encontramos unas acciones difusas de aumento o disminución de fenómenos vagos de tipo emocional que encuadramos bajo los nombres de energizantes, ansiolíticos, antidepresivos, tranquilizantes y antipsicóticos. Todas ellas tienen un denominador común: son sustancias agonistas o antagonistas de los transmisores químicos que usan las neuronas para comunicarse entre sí.

Los Fármacos, la Drogas o los Medicamentos o los Psicofármacos, etc., o como quiera llamárseles, han obtenido en estos años grandes éxitos en el tratamiento de las enfermedades psíquicas. Posiblemente se harán en el próximo futuro mayores avances todavía. Pero el Psiquiatra sensible que se identifica con su enfermo y comprende la magnitud de su sufrimiento y de su impotencia para luchar, seguirá siendo siempre necesario. La Palabra de consuelo será siempre insustituible. Yo que no soy psiquiatra puedo decirlo sin temor a la abominable suspicacia.



LOS DIFÍCILES COMIENZOS DEL REAL COLEGIO DE CIRUGÍA DE MÉXICO

por José M^a Massons

El 9 de septiembre de 1763 el Mayordomo del Hospital de Naturales de México, Don Antonio de Arroyo, elevó un memorial al virrey solicitando permiso para instalar en aquel establecimiento una "Academia en la que se ejecutarán el número de anatomías que se ejecutan en el (Hospital) General de Madrid" (1).

La pregunta que cabe formular es ¿quid prodest? es decir, a quién podía beneficiar la creación de aquella Cátedra.

La contestación a esta pregunta nos la da D. José del Toro, oidor de la Audiencia de México quien, en unión del Protomedicato habían de informar de aquella petición, cuando "consintieron... en la utilidad de este establecimiento; y así se acordó con otras providencias relativas a las disecciones y demostraciones anatómicas propuestas, señalando a *cada uno de los dos* médicos y (al) Cirujano Mayor del Hospital Real que las habían de hacer quinientos pesos por tal trabajo y trescientos al segundo de este, pudiendo gastar hasta doscientos de la misma moneda en los demás necesarios a esta planta o Academia" (1).

Es evidente que de todo aquello salían beneficiados dos médicos y -sobre todo- el Cirujano Mayor que además de ganar un dinero esperaban alcanzar

entre la clase médica y entre el público el prestigio que otorga una Cátedra.

Sigamos preguntando. ¿Quién era el Cirujano Mayor o máximo beneficiado en aquella perfectamente planeada operación?

Era Domingo Russi. Examinemos su biografía hasta 1763.

Russi era un cirujano que había ingresado en la Armada española en 1746 dos años, por lo tanto, antes que se inaugurase el Colegio de Cádiz. No consta que fuese ex-alumno; en todo caso quizá recibió algún cursillo de reciclaje, como solía ocurrir con muchos cirujanos cuando permanecían un tiempo en Cádiz esperando embarcarse.

Su hoja de servicios en la Marina es la siguiente. Tripulando el navío "El Glorioso" fue hecho prisionero por los ingleses.

Más tarde, a bordo del navío "América" tomó parte en la toma de Daucick Capuana de Argel y de allí pasó a la escuadra de Barlovento como cirujano primero del navío "Assia" (2).

Hallándose en 1758 en Veracruz, enfermó y obtuvo permiso para ir a la capital huyendo de aquel clima insalubre. No sabemos con certeza lo que ocurrió.

Lo que consta documentalmente -lo cual no quiere decir necesariamente

que ello sea cierto— es que obtuvo dos certificados médicos fechados en 9 y 12 de febrero de 1759 según los cuales sufría “un affecto-hemoptoyco-escorbútico acompañado de diarrea accesorial... que toma más altas rayces de día en día... con inmediato peligro de su vida...” (3).

Unos meses después - en diciembre de 1759— le fue concedida la jubilación sin sueldo (sólo llevaba 12 años de servicio).

Fingida o real su enfermedad, Russi comenzó a trabajar en la capital. Obtuvo del virrey, marqués de Cruillas (que ostentó este cargo entre 1760 y 1766) el nombramiento de Cirujano Mayor interino del hospital de indios.

Como quiera que en su consulta privada trataba también enfermos de medicina, el Protomedicato mexicano le exigió un examen, puesto que su título de Cirujano le autorizaba a ejercer la cirugía pero no la medicina (4).

Russi no era hombre que se arredrase ante trámites legales. Ya en 1755, había denunciado, ante el estupor de sus superiores, al oficial de la Armada Don Francisco Vances que había mandado apalear a su segundo cirujano Pedro del Horne (4).

Arguyó ante el Protomedicato que su título del Colegio de Cádiz le autorizaba a tratar toda clase de enfermos, pues navegando como único facultativo a bordo, no era cosa de dejar morir a los enfermos no-quirúrgicos. Pedía, por tanto, el 11 de agosto de 1764 “exercer libremente ambas facultades” (3).

Ignoramos el final de esta guerra de papeles.

Volviendo a nuestra historia, el expe-

diente de creación de aquella cátedra fue enviado a Madrid el 3 de marzo de 1764 para la aprobación real.

En aquel momento, el cirujano de Cámara, o sea el hombre que decidía todas las cuestiones quirúrgicas tanto civiles como militares era Pedro Perchet. El segundo cirujano de Cámara era Pedro Virgili. Pero los dos Pedros se entendían a las mil maravillas y en todo lo relativo a enseñanza Perchet lo confiaba a Virgili.

Este, ante la petición mexicana, vio una ocasión única para dos cosas. Una para “trasplantar” a México otro Colegio de Cirugía como el de Cádiz o el de Barcelona, proporcionando al continente americano una cantera de buenos cirujanos. La otra para “colocar” un sobrino suyo —Andrés Montaner y Virgili hijo de su hermana Jerónima— que, entonces, (1765) estaba cursando el último año de la carrera en Cádiz.

Como las cosas de palacio van despacio y el informe de Virgili hubo de pasar al Consejo de Indias, hubo tiempo para que Montaner se “entrenará” dando lecciones de Anatomía en el Colegio de Cádiz (1).

Por fin el 20 de mayo de 1768, Carlos III firmó una Real Cédula que modificaba sustancialmente la petición mexicana.

No se trataba de crear una Cátedra servida por dos médicos y un cirujano donde —al igual que la que funcionó en Madrid desde 1701 hasta 1823— se despachaban los estudios de Anatomía en 20 lecciones y dependía por entero del Protomedicato, sino una “Cátedra de Anatomía práctica... a efecto de que los enfermos estuvieren asistidos por profe-

sores hábiles y se enseñase la cirugía para que lograsen del mismo beneficio los demás vasallos de aquellos mis dominios, propuso la grande utilidad de este establecimiento y se imitase en el modo posible el de las Escuelas de los Colegios de Cádiz y de Barcelona nombrando dos profesores hábiles del de Cádiz para la Anatomía y disección y que ambos fuesen encargados de la curación y asistencia de los enfermos del enunciado Hospital como Cirujano Mayor de él y primer profesor y el segundo por su ayudante y substituto, enseñando igualmente la práctica de la Cirugía... como se ejecuta en los Colegios de Cádiz y Barcelona".

Se nombraban Andrés Montaner y Virgili con rango de Ayudante del Cirujano Mayor de la Armada y sueldo de mil pesos y Antonio Moreno, su ayudante con título de Cirujano 1.º de la Armada para aquella misión y un haber de 500 pesos (5).

Como es natural aquella noticia y a llegada a México de Montaner y Moreno, caerían como una bomba entre el cuerpo facultativo del Hospital Real de Naturales y entre el Protomedicato de México.

Porque se enfrentaron dos modos distintos de enfocar la enseñanza de Medicina y la condición de los cirujanos y su formación.

En efecto, de un lado estaba el Protomedicato que quería para México una Cátedra de Anatomía de corto vuelo y que las cosas siguieran como habían sido siempre: unos cirujanos-barberos de humilde condición en todo sometidos a unos médicos de sólo formación teórica pero muy considerados socialmente.

En el lado opuesto se hallaban los que valoraban positivamente la labor de los Colegios de Cirugía de Cádiz y de Barcelona que habían forjado profesionales técnicamente mejor preparados que los médicos y con una elevada conciencia de clase.

La primera reacción de Domingo Russi fue absurda. Sin duda respaldado por el Protomedicato, impidió el acceso de Montaner a las salas del hospital de modo que ni pudo tomar posesión de su cargo de Cirujano Mayor del Hospital, ni impartir lecciones de Cirugía. Vencer aquella resistencia le costó a Montaner algo más de dos años (17 de abril de 1771) (1).

Montaner no tenía ni el talento, ni la astucia de su tío y -como figura en su hoja del Processus Collegiarium de Cádiz- era de "genio áspero". A pesar de todo, en un intento de contener a Russi le encargó de la explicación de la Fisiología y consiguió que el Real Colegio de Cirugía de Barcelona le comisionara a él para examinar a Russi y a Antonio Moreno, de modo que les fuera expedido el título de Cirujano latino de nueve exámenes (2) por el Colegio de Barcelona (6) que era la máxima graduación que se podía obtener en aquel Colegio.

A pesar de todo, Montaner se quejó de que la Fisiología que explicaba Russi era "medieval". La misma que impartían las Facultades de Medicina de espaldas a los descubrimientos de los últimos años.

A poco Montaner hubo de pedir la jubilación a causa de una polineuritis que le afectaba todo el cuerpo pero sobre todo el brazo derecho.

Lo curioso es que el dictamen de in-

validez va firmado por dos médicos -los Dres. Ignacio de la Peña e Ignacio Segura- y por dos cirujanos Manuel Antonio Moreno y Domingo Russi (1), que seguramente se las prometían felices por verse libres del "genio áspero" de Montaner.

La última aparición documentada que poseemos de Russi es la del año 1780 en que -no sabemos con qué título- forma parte del Tribunal que juzga

los opositores a la plaza de Ayudante de Anatomía, que había quedado vacante al ocupar Moreno el cargo que por la jubilación de Montaner le había correspondido (2).

ABREVIATURAS

AGS: *Archivo General de Simancas.*

AUC: *Archivo de la Universidad de Cervera.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Diego Ferrer.- Andrés Montaner y Virgili y la fundación del Real Colegio de Cirugía de México (1768). III Congreso Español de Historia de la Medicina. Granada, 1965, vol. II.
2. AGS. Marina, leg. 221.
3. AGS. Marina, leg. 220.
4. AGS. Marina, leg. 219.
5. AGS. Marina, leg. 222.
6. AUC. Mss. 763, fol. 452.
7. Rómulo Velasco Ceballos.- La Cirugía mexicana en el siglo XVIII, México 1949, pág. 188 y siguientes.

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO

Dr. Carlos Campillo Serrano

Presidente

Octubre de 1994

Es para mí un honor ocupar la tribuna de esta distinguida casa, la cual alberga en su seno a los médicos más conspicuos de esta tierra, tan cercana, tan familiar, tan querida para nosotros los mexicanos. Celebro con entusiasmo el que este acto rubrique de manera simbólica el acercamiento de dos instituciones que se han destacado por el cultivo de la excelencia en la práctica médica y que históricamente comparten raíces entrañables. En lo personal, me siento honrado al ingresar hoy a esta Academia en calidad de miembro correspondiente, investidura que portaré con la dignidad que amerita y que no es ajena a responsabilidades de las cuales estoy consciente.

Consciente estoy también de que tanto mi presencia como la de mis colegas aquí, entre ustedes, obedece entre otros motivos a la legendaria hospitalidad de los catalanes, hospitalidad que transforma la fría solemnidad que suele caracterizar a los actos académicos en un encuentro amistoso y cálido, propiciatorio de un diálogo más fecundo.

Como Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México y en

calidad de su representante oficial, soy portador del beneplácito de los académicos de mi país por continuar las relaciones con nuestra equivalente catalana.

Ahora bien, antes de abordar el tema que he decidido comentar ante ustedes, quisiera decir algunas palabras sobre el porqué de su elección. Siendo mi especialidad la psiquiatría, en un primer momento consideré que lo más oportuno sería abordar algún asunto perteneciente a esa rama de la medicina que ha marcado mi vida y sobre la cual hay tantos aspectos apasionantes de que hablar. Al meditarlo con más atención me percaté, sin embargo, de la necesidad de dar a conocer entre los colegas catalanes la trayectoria y perspectivas de la Academia médica de México, en parte para estrechar nuestros vínculos sobre la base de un mejor conocimiento mutuo y en parte también porque el ejercicio de la presidencia me ha permitido conocer aspectos muy particulares de nuestra institución y formarme de ella un amplio panorama que esta noche deseo compartir con ustedes.

Pocos sabemos ambas partes de la

historia particular de las dos academias que hoy sostienen este grato encuentro. Ignoramos, por ejemplo, las condiciones específicas en que la otra vio la luz, las vicisitudes que ha tenido que sortear y el papel que desempeña dentro del gremio médico y la sociedad en que se inserta. Así pues, he resuelto presentarles un bosquejo general de la Academia mexicana no sólo para hablar del pasado y de la historia que le dan sustento, sino sobre todo para que reflexionemos de manera conjunta en el porvenir. Estoy seguro de que muchas de nuestras preocupaciones son también frecuentes en estas latitudes y de que en los dos extremos del Atlántico existe el interés por hallar los caminos idóneos para la óptima proyección futura de instituciones que, como las nuestras, están marcadas por el noble aunque a veces mal comprendido sello de la tradición.

La Academia Nacional de Medicina es la agrupación médica más antigua de México. La antigüedad, en nuestro caso, tiene una dimensión diferente a la de Europa, pues si bien el territorio fue asiento de culturas milenarias que, como la olmeca y la maya, se remontan hasta antes de la era cristiana, nuestra vida como República se inicia apenas en 1824, año en que comienza la lucha tenaz y a veces dolorosa por construir no sólo una nación sino también una identidad de nación. Así pues, del pasado siglo datan los organismos científicos y culturales que lograron sobrevivir a los altibajos de nuestra vida política a lo largo de muchas décadas y los que hoy ostentan orgullosos el privilegio de haber sido testigos y protagonis-

tas de la forja del México contemporáneo. La Academia de Medicina es uno de ellos: este año festeja, justamente, su centesimotrigésimo aniversario.

El origen de nuestra corporación está teñido del espíritu ilustrado que caracterizó a las academias francesas, vanguardias, a la sazón, del desarrollo científico europeo. La influencia que ejercía entonces Francia como modelo cultural para varios países de América Latina, aunada a la intervención militar francesa por la que atravesó nuestro país desde 1862 y por espacio de cinco años⁽¹⁾, explican que la orientación y los patrones de la Academia de México, fundada en 1864, no fuesen tomados de la España a la que nos ligaba un pasado de tres siglos todavía reciente. Es de suponerse que en una coyuntura histórica como aquélla, signada por el encono entre bandos y partidos, hubiera posiciones políticas divergentes entre los académicos, como las hubo también más tarde, al calor de nuevas luchas, especialmente durante la revolución iniciada en 1910. No obstante, en todo momento los académicos mexicanos supieron colocar el interés científico que define a la institución por encima de posiciones partidistas y mantener la unidad que resulta de una convicción común: la certeza de formar parte de un colegio hermanado por el cultivo de la excelencia médica y guiado por una aspiración de conocimiento que si bien no está al margen de la historia, sí puede y debe sobrevivir a sus vaivenes⁽²⁾. Así pues, es significativo que en estos ciento treinta años de vida, la Academia sólo haya suspendido sus puntuales sesiones de los

miércoles en dos ocasiones, ambas muy dolorosas aunque de diversa índole: en febrero de 1913, durante la llamada Decena Trágica que puso fin al gobierno democrático de Madero, y en época reciente, en septiembre de 1985, a raíz de los sismos que sacudieron a la ciudad de México y que cobraron miles de víctimas.

En el año de 1912, el entonces presidente de la República Francisco I. Madero, designó a la Academia órgano consultor del gobierno de México en asuntos de salud⁽³⁾. Esta posición, que le otorga un lugar único entre las agrupaciones médicas del país y que reconoce a nuestra casa como la institución de máxima autoridad moral en esta materia, apunta hacia una característica digna de señalarse, esto es, la absoluta independencia de nuestra corporación frente al Estado, pese a que su principal fuente de financiamiento proviene de él. La autonomía de la Academia, particularmente notable si se considera su fragilidad económica, no es un hecho meramente volitivo sino resultado de una larga tradición histórica poblada de hechos reveladores: sus fuertes vínculos de trabajo con la Universidad Nacional, principal abanderada de la libertad de investigación y cátedra; su estricto apego a las funciones académicas sin esperar ni pedir ni aceptar posiciones de poder o influencia ajenas a su naturaleza; su capacidad de resistir y sobrevivir a los periodos de mayores carencias pecuniarias y, desde luego, su integración por miembros de muy alto nivel académico y celosos de su mandato profesional.

Esta independencia de nuestra cor-

poración mucho tiene que ver asimismo con el gobierno interno que la rige, el cual garantiza democracia, igualdad entre los miembros y un sistema imparcial de admisión. Dicho gobierno está formado por una mesa directiva cuyos integrantes se eligen periódicamente mediante votación secreta, en la que se expresa de manera libre la voluntad de los académicos.

La rotación de los puestos directivos en tiempos tan cortos -cada año el presidente, cada dos el tesorero y cada tres el secretario general evita la creación de grupos de poder y hace posible el continuo acceso de médicos de diversas generaciones, especialidades y tendencias. Además, un cuerpo estatutario rige las atribuciones de la mesa directiva, la cual no posee, en sentido estricto, una jerarquía superior respecto al resto de los académicos, sino más bien facultades administrativas y la responsabilidad de trazar algunas políticas generales.

En lo que concierne al procedimiento de admisión de nuevos miembros, procedimiento que constituye el punto nodal de las agrupaciones de excelencia, la Academia de México posee criterios inalterables y precisos⁽⁴⁾: sus puertas están abiertas a los médicos de todas las regiones del país, independientemente de su credo, partido, raza o extracción social, siempre y cuando cumplan con los requisitos de calidad y probidad profesionales que dan nacimiento a nuestra casa. La transparencia y objetividad del sistema de elección de los académicos propician, hacia afuera, la imagen de una institución cuyo acceso es justo y deseable y, al inte-

rior, la conciencia de pertenecer a un grupo al que todos han ingresado por méritos similares. De este modo, cada año se abre una convocatoria para cubrir los sitios disponibles de cada especialidad, cuyo número puede incrementarse en función de un aumento considerable de los aspirantes.

Éstos deben tener, como mínimo, diez años de ejercicio médico con el debido grado universitario, al menos quince trabajos firmados en publicaciones registradas en los índices internacionales y una cátedra universitaria a su cargo.

Una vez hecho el esbozo de la historia y estructura generales de la Academia, quisiera exponer aspectos que atañen sobre todo a su papel frente al conjunto del gremio médico, papel que ha ido transformándose como resultado de las nuevas condiciones sociales de México, país que en los últimos cincuenta años ha cuadruplicado su población total y que en la actualidad cuenta con más de 130,000 médicos registrados, 90,000 de los cuales se inscriben en los servicios de salud que imparte el Estado⁽⁵⁾. Con objeto de hacer más clara esta exposición, aunque a riesgo de ser un poco esquemático, he dividido este renglón en tres etapas fundamentales: desde la fundación de la Academia hasta 1940; de 1940 a 1975; y de 1975 hasta nuestros días.

La primera de ellas, es decir, la comprendida entre 1864 y la década de los cuarenta, se distingue por la función protagónica de la Academia en un mundo médico más bien reducido, concentrado en su mayor parte en la ciudad capital, con escasos servicios de

salud pública y sólo dos instituciones en torno a las cuales giraba la mayor parte del ejercicio de la profesión: el Hospital General y la Escuela de Medicina. Se trata de un periodo en el que la figura del médico era incuestionable y solía estar asociada a posiciones de autoridad política y social. Es evidente, pues, que en el México de entonces, marcadamente rural y con índices muy elevados de analfabetismo, fuese por demás notoria la labor de los académicos, quienes no sólo ocupaban los puestos docentes y de investigación, sino con mucha frecuencia también los de la administración pública.

Aunque la ya mencionada Revolución de 1910 transformó la rígida estructura de la sociedad porfiriana en un conglomerado de notable movilidad social y efervescencia política, sus resultados no se reflejaron de inmediato en todos los ámbitos, habida cuenta de que los gobiernos de la reconstrucción o postrevolucionarios no siempre dispusieron de los recursos necesarios para todo lo que había por hacer. Así pues, podemos afirmar que aún después de la Revolución la Academia siguió participando de manera muy directa y activa en la vida del país, planeando y supervisando todas las campañas de salud y resolviendo en torno a la mayor parte de los problemas médicos.

La siguiente etapa de la que quiero hablarles, aquella que arranca de los años cuarenta y que se extiende por espacio de tres décadas, está caracterizada por el surgimiento y desarrollo de las grandes instituciones de asistencia e investigación, pilares de la medicina

mexicana moderna y producto de un impulso económico sostenido que hizo posible la realización de programas sociales inspirados en los ideales revolucionarios. El Instituto Nacional de Cardiología, el Instituto Nacional de la Nutrición y, de manera muy especial, el Instituto Mexicano del Seguro Social fueron avances importantísimos en la vida de un México cada vez más urbano, en tránsito acelerado a la industrialización y con una brutal demanda de educación y servicios de salud. Fácil es imaginar en esas circunstancias la transformación del papel del médico, quien al ingresar al Seguro Social se convirtió en un asalariado y cuyo gremio creció en forma muy considerable por casi todos los rincones del país. Datan de ese periodo las sociedades de especialidades médicas, propias de una profesión en franco desarrollo, las cuales empezaron a cumplir gradualmente con muchas de las tareas antes exclusivas de la Academia. Ésta, sin embargo, mantuvo su prestigio: los eminentes creadores y fundadores de los nuevos centros de salud, hombres como Ignacio Chávez, Federico Gómez y Salvador Zubirán, pertenecían todos a ella y en su seno seguían discutiéndose los grandes temas médicos del momento. Si bien no le correspondía ya la orquestación de programas de vacunación o las campañas contra las epidemias, que al igual que muchas otras funciones quedaron en manos del Estado, ser miembro de la Academia era sin duda una de las máximas distinciones para los médicos mexicanos.

La tercera etapa de la trayectoria

aquí esbozada corresponde a los últimos veinte años, cuando la Academia ha tenido que afrontar retos del todo diferentes a los del pasado y en cierto modo más difíciles. Ante la creciente fragmentación de la medicina y la proliferación de especialidades cada vez más específicas, ante las numerosas instancias dedicadas a la investigación y la docencia en muchos lugares de la República, la Academia tiende a perder su antigua influencia, pese a que en sus filas militan muy destacadas figuras de la profesión, procedentes de las más diversas áreas. Empieza a darse el caso, por ejemplo de médicos notables que no pertenecen a ella y que ante las demandas curriculares y la competencia profesional optan por canalizar sus inquietudes y satisfacer sus requerimientos mediante las agrupaciones de su especialidad. Asimismo, los puestos directivos de muchas instituciones clave no demandan, como antaño, el que sus titulares sean parte de nuestra agrupación. El ritmo de la vida moderna, sobre todo en la ciudad de México cuya población se acerca a los 20 millones de habitantes, tampoco favorece que los médicos dediquen parte de su tiempo a agrupaciones diversas. Así las cosas, en los años recientes la Academia de México ha tenido que defender con tenacidad su tradicional prestigio y diseñado políticas y acciones para mantenerse participativa y vital en el acontecer médico nacional. La vigorosa respuesta de nuestra casa a la coyuntura contemporánea ha comprendido varios aspectos, de los que sólo mencionaré los más importantes: el aumento de su membresía y de las especiali-

dades en ella representadas, de modo que de las primitivas cinco secciones ahora existen 57; el incremento del número de académicos del interior del país, portadores de puntos de vista y sugerencias por demás diversas; la facultad de avalar y regular a los consejos de especialidad, 43 hasta el momento, que reúnen a más de 33 mil profesionistas⁽⁶⁾; la contribución a los programas de educación médica continua, mediante la creación de políticas generales, la organización de congresos y cursos, y una labor de difusión por vía de publicaciones periódicas que rebasan los 40 mil ejemplares bimestrales.

Pese a los esfuerzos emprendidos, muchos de los cuales han empezado a dar sus frutos, el futuro anuncia nuevos desafíos y nos obliga a anticiparnos a ellos. La tendencia a la especialización médica seguirá sin duda su marcha acelerada; los criterios económicos, la medida del costo-beneficio, tendrán cada vez más peso en los programas sanitarios; el aparato asistencial crecerá en magnitud y complejidad, con el consiguiente riesgo de una mayor despersonalización y burocratización; la imagen romántica del médico, ya de por sí obsoleta, será suplantada de manera irreversible por la de un mero prestador de servicios, sujeto a las leyes de la oferta y la demanda; el desarrollo espectacular de las ciencias médicas ejercerá sobre los profesionales una continua presión para no quedarse atrás y las economías se regirán por programas globalizadores como el de la Comunidad Económica Europea, de la que España forma parte, y el Tratado

de Libre Comercio de los países de América del Norte, firmado en fecha reciente por el gobierno de México. ¿Dónde quedan las academias en un mundo como este?, ¿cuáles son sus perspectivas para no quedar confinadas y ser partícipes de los desafíos por venir? Son estas reflexiones, señores académicos, las que en esta ocasión he querido compartir con ustedes y a las que trataré de contribuir con mis comentarios finales en torno a la digna corporación que represento.

Considero, en primer término, que nuestra institución debe explotar más que nunca la diversidad de las especialidades que la enriquecen, diversidad que propicia el intercambio sistemático entre las numerosas disciplinas médicas y mantiene viva la noción de la medicina como una totalidad a la que atañe la complejidad toda del hombre. Es pues un reto a nuestra imaginación y una meta de nuestro trabajo, el renovar y crear condiciones suficientemente atractivas para seguir captando a los más brillantes especialistas. En este sentido, una permanente disposición de apertura puede y debe procurar la inclusión de nuevas áreas, sobre todo de aquellas que empiezan a redefinir las fronteras del conocimiento médico y a interesar a los profesionistas jóvenes de todas las regiones e instituciones del país.

Por otra parte, existe entre los asuntos más apremiantes del mundo contemporáneo, uno que ofrece a los académicos el ámbito idóneo para mantener y ejercer su liderazgo. Ese asunto involucra múltiples dilemas de índole moral, a los que las sociedades

de nuestro tiempo deberán dar respuesta. Las nuevas posibilidades y riesgos de los modernos métodos de diagnóstico y tratamiento, la necesidad de racionalizar los recursos económicos que implica su a veces costosa aplicación y el cuestionamiento de la tradicional autoridad del médico por parte de las organizaciones de derechos humanos, plantean un universo de problemas éticos del todo inéditos y que empiezan ya a ventilarse en el marco jurídico y legal. Ante ellos, la Academia tiene mucho que decir.

Sólo será escuchada si es capaz de integrar a otros especialistas en la discusión desapasionada y abierta de temas que, aunque lejos de acuerdos unánimes, no pueden seguirse soslayando.

Otro nuevo campo de acción de nuestra Academia deriva de la reciente y ya mencionada integración económica del país con socios cuyos presupuestos de salud rebasan de manera muy considerable al de México: diez veces en el caso de Canadá y más de cien veces en el de Estados Unidos(?). Esta marcada asimetría de desarrollo obliga a planear muy cuidadosamente el intercambio profesional de los médicos mexicanos con los de ambas naciones y a propugnar que los programas

de educación e investigación médicas y la acreditación de especialistas alcancen en México los niveles que garanticen la competitividad de nuestros colegas.

Dada la posición de la institución mexicana en tanto que organismo representativo de los intereses académicos y científicos del gremio, está llamada a vertir su opinión sobre estos asuntos y a hacer contribuciones sin duda fundamentales.

Señores académicos, tengo la firme convicción de que nuestras instituciones cuentan con un patrimonio único para hacer frente a los nuevos retos y que justamente en su pasado y rancia tradición radican las armas de sus próximas batallas. La trayectoria pendular que traza el devenir histórico de las corrientes culturales, revitaliza sin cesar antiguos valores y les confiere vigencia y actualidad. Así, los caros principios de excelencia, autonomía y neutralidad ideológica, del cultivo de la razón y búsqueda de la verdad que han animado a las academias de México y de Catalonia, lejos de quedar relegados a un pretérito irrecuperable evocado con nostalgia, deberán ser los motores de las etapas venideras y garantía de permanencia activa en un mundo de continuos cambios.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Luis. El periodo formativo pag. 104-117. Historia mínima de México. Ed El Colegio de México, 1973.
2. Somolinos Germán. La Academia de Medicina y su proyección centenaria. La Prensa Médica Mexicana, año XXIX, Nos 3-4, Pags 57-70, abril de 1964.
3. Gaceta Médica de México Tomo VII, Tercera Serie No 3 Marzo de 1912.
4. Academia Nacional de Medicina. Información para los aspirantes a ingresar, Academia Nacional de Medicina 1990.
5. Sistema Nacional de Salud. Recursos y Servicios. Boletín de Información Estadística. No 12, 1 992.
6. Academia Nacional de Medicina. Los Consejos de Certificación de Especialidades Médicas, Academia Nacional de Medicina 1993.
7. Academia Nacional de Medicina. El Tratado de Libre Comercio y los Servicios Médicos: Elementos para el análisis y la negociación. Academia Nacional de Medicina 1993.

LES PROTEÏNÚRIES: IMPORTÀNCIA EN L'AVUACIÓ DE LA FUNCIO RENAL

Joaquim Riera Masgrau*, Rosa M. Ras Monleon**

* Servei de Bioquímica Clínica. Hospital "Prnceps d'Espanya". L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

** Dra. Rosa M Ras. Cl. del Bosc nº 19. 08017, Barcelona. Tel 203 90 25

PARAULES CLAU:

Funció renal, ronyó, proteinúria, glomerular, tubular.

RESUM:

Les proteïnes específiques i totals urinàries són els paràmetres més utilitzats per a diagnosticar i controlar diverses nefropaties primàries i secundàries. Són especialment útils per controlar l'estat renal en la hipertensió, la diabetes mellitus, el lupus sistèmic eritematós i malalties pròpies del ronyó. Sovint, el primer símptoma d'aquestes malalties és un augment gradual de la proteinúria. Les proteïnes urinàries constitueixen un conjunt de composició variable que prové del sèrum ultrafiltrat i, a més, s'hi afegeixen les proteïnes secretades per les pròpies vies urinàries. Els valors de les proteïnes totals urinàries van de 20 a 250 mg/24h. L'augment pot ser degut a l'increment de la permeabilitat glomerular per a les proteïnes. També pot ser atribuït a una reabsorció tubular defectuosa, o bé a una secreció anormal en el propi tracte urinari. Els processos patològics poden afectar l'excreció selectiva o global de les proteïnes i aquest fet permet concretar un tipus de nefropatia. Les proteïnes passen o poden ser retingudes pels porus dels glomèruls renals segons la seva grandària o les càrregues elèctriques moleculars. L'albumina és el millor marcador de la permeabilitat glomerular. La proteinúria dels malalts renals amb tubulopaties és qualitativament diferent d'aquella dels que pateixen glomerulopaties, ja que a l'orina s'hi troben proteïnes de massa molecular baixa, del tipus α_2 globulines i β_2 globulines, que normalment es filtren per glomèrul i són reabsorbides en els túbuls proximals. Els millors marcadors per a diagnosticar les tubulopaties són: la proteïna unida al retinol, la β_2 -M, l' α_1 -M i diversos enzims com és ara el NAG, l' α -amilasa, i la γ gt entre d'altres.

SUMMARY:

Urinary total proteins are commonly assayed for diagnosing and monitoring various primary and secondary nephropaties. In many systemic and metabolic disorders, e.g., hypertension, diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus, the kidney may undergo slow but progressive deterioration, leading eventually to renal failure. Urinary proteins consist of a variable mixture of an ultrafiltrate of serum plus some proteins produced by the urogenital tract. The values of total uri-

nary proteins are 20-250 mg/24 h. Increased amounts of proteins in the urine may arise from an increased glomerular permeability to proteins, defective tubular reabsorption of filtered proteins, or abnormal secretion within urinary tract. Pathological processes may affect the urinary excretion of individual proteins selectively and total proteins excretion may conceal the precise disturbance. The best index of glomerular permeability is the sieving coefficient of a protein by the fact of its molecular size and charge is just restrained by the filtration barrier in health; albumin is obvious choice. The proteinuria of patients with renal tubular disease is qualitatively different from that associated with glomerular disease. The major constituents are low molecular weight normally filtered at the glomerulus and reabsorbed by the proximal tubule. Tubular proteinuria may be recognised by the measurement of: retinol binding protein, β_2 -M, α_1 -M and some enzymes as NAG, α -amilase, γ gt and other.

La proteinúria és considerada un marcador d'alteració de la funció renal i és una troballa corrent al laboratori, tant en els adults com en els infants. L'excreció de proteïnes totals a l'orina és de 20-150 mg/24 h o de 20-150 mg/g de creatinina. La tècnica de laboratori més habitual per a la determinació de la proteinúria (que principalment és albúmina) és la de la tira reactiva. Però aquest mètode té un límit de detecció aproximat de 200-300 mg/l, és a dir, que només és útil per a la determinació de valors superiors als esmentats. Per a avaluar més acuradament la proteinúria s'utilitzen altres tècniques quantitatives més sensibles que complementen els resultats obtinguts amb les tires reactives. Per als pacients que tenen uns valors poc elevats de proteïnes, és especialment útil la determinació de la microalbuminúria o paucialbuminúria com comentarem més endavant. Aquestes tècniques tenen una gran utilitat clínica, i ben utilitzades reflecteixen l'evolució i la severitat de la malaltia renal (^{1,2}).

Les malalties renals es poden classifi-

car segons criteris morfològics o immunològics. Però també pels que afecten l'estructura i els esdeveniments moleculars de les cèl·lules, que es produeixen paral·lelament als canvis histològics. Segons el seu origen, la proteinúria pot ser, de forma primària, d'origen glomerular, tubular o mixt. A més, pot ser transitòria o persistent. L'orina es forma mitjançant un procés d'ultrafiltració del plasma a través de la paret capil·lar del glomèrul. En l'adult sa es produeixen uns 125 ml de filtrat glomerular cada minut, a partir dels 1.200 ml de sang que passen pels ronyons. El glomèrul permet el pas lliure de l'aigua i de les molècules petites, com ara la glucosa, la urea i les proteïnes de massa molecular (MM) baixa, però impedeix el pas de les de mida més gran. Aquesta unitat funcional consta de tres parts: una capa interna d'endoteli porós, una membrana basal glomerular, i una capa d'endoteli exterior que conté unes esclotxes per a la filtració (^{1,3}).

El pas de molècules a través de la

membrana glomerular s'esdevé en funció de tres factors: a) la grandària molecular b) la càrrega elèctrica i c) la configuració. Així, doncs, les molècules amb un radi < 2 nm travessen fàcilment la membrana i les més grans queden retingudes. També les proteïnes amb una $MM > 40.000$ Da són gairebé totes retingudes, però les més petites passen a l'ultrafiltrat. Exemple: l'albumina que té una massa molecular de 69.000 Da, és quasi tota retinguda per la paret capil·lar del glomèrul i solament en passarà una petita quantitat (0.1%) El segon factor important en la filtració són les càrregues elèctriques. La membrana basal glomerular conté components carregats negativament que disminueixen la filtració de substàncies anióniques. La major part de les proteïnes sèriques també tenen càrregues negatives (al pH fisiològic), que són repel·lides per aquella barrera carregada negativament. En tercer lloc, la barrera glomerular pot resultar alterada en la seva configuració per causes diverses que augmentin la grandària, dels porus, o que n'incrementin el nombre normal, bé sigui per factors hemodinàmics o per lesions greus amb expansions mesangials que clouen els glomèruls. També és important la configuració molecular de les proteïnes.

Efectivament, les proteïnes amb una estructura lineal passen més fàcilment la barrera vascular que les que són globulars, com és el cas de l'albumina (13).

El filtrat glomerular normalment conté uns 10 g/l de proteïna i, depenent del mètode de determinació, només uns $20-250$ mg/24 h es troben a l'orina. La resta és reabsorbida pels túbuls. Si el

filtrat glomerular incrementa el seu contingut proteic, el ronyó s'adapta i pot reabsorbir-ne més quantitat. Tanmateix hi ha un punt de saturació que, si és sobrepassat pot provocar l'aparició d'una proteinúria per sobreeximent (proteinúria pre-renal). La major part de les proteïnes del filtrat glomerular són reabsorbides posteriorment per les cèl·lules del túbul proximal mitjançant un procés d'endocitosi en uns vacúols. Després són atacades per diversos enzims que possibilitaran que els aminoàcids tornin a la circulació. Al filtrat també s'hi poden trobar d'altres proteïnes, originades als mateixos ronyons, com ara: la proteïna de Tammi-Horsfall, les mucoproteïnes, la uroquinasa i l'IgA secretora. Probablement estan relacionades amb activitats antivíriques i antibacterianes. D'altra banda, algunes proteïnes poden entrar al tracte urinari després que l'orina hagi passat pels túbuls (proteinúria postrenal) (4, 5).

1. TIPUS DE PROTEÏNES A L'ORINA (Taula 1).

Albumina. Té una MM de 67.000 Da i és la proteïna amb més concentració plasmàtica (40 g/l). La seva estructura és monomèrica i a l'orina s'hi troba amb una concentració de $1-25$ mg/l. L'augment de l'excreció, ni que sigui mínim, indica una disfunció glomerular d'importància clínica. La microalbuminúria (MA) és la petita quantitat d'albumina excretada a l'orina ($20-200$ mg/l) i la seva importància clínica es posa de manifest en diverses malalties com per exemple en la diabetis. La gran pèrdua

TAULA I: MASSA MOLECULAR (MM), I VALORS DE REFERÈNCIA A L'ORINA (VR) DE DIVERSES PROTEÏNES I ENZIMS

	MM (Da)	VR	Bibliografia
PT	variable	<0,15 g/24 h	1
Albúmina	67.000	<50 mg/24 h	1
α 2-Macroglobulina	750.000	0-2.33 mg/24 h	10
IgG	150.000	160-269 mg/mol Cre	19
Transferrina	75.000	100-230 mg/mol Cre	19
α 1-M	33.000	3-10 mg/l	11
RBP	21.000	0-1 mg/24 h	12
Cad. lleugeres:			
kappa	22.000	1-6 mg/24 h	34
lambda	22.000	1-2 mg/24 h	34
Lisozima	14.500	1mg/l	17
Cistatina C	13.359	0.003-0.3 mg/l	3
β 2-M	11.800	<0.3 mg/l	15
NAG	150.000	14-20 μ mol/h/mmol Cre	20
Amilasa Sal.	50.000	89 \pm 71.3 U/l	3
Amilasa Pan.	50.000	263 \pm 181 U/l	3
S/P		0.37 \pm 0.18 U/l	3

d'albúmina es produeix en la síndrome nefròtica, caracteritzada pel gran augment de la permeabilitat glomerular, i, a més, quan la capacitat de reabsorció tubular és sobrepassada, fet que explica les xifres molt elevades d'albúmina i d'altres proteïnes urinàries^(6,7)

α 2 - Macroglobulina: És una de les proteïnes amb una MM més elevada (750.000 Da).

En la síndrome nefròtica moltes ve-

gades està augmentada a l'orina per la seva retenció selectiva deguda a la grandària molecular i també per un augment de la síntesi.

Transferrina (Trf): Té una MM de 76.500 Da. La seva molècula posseeix nombrosos grups glucídics units a una cadena polipeptídica. La funció d'aquests grups és de facilitar el reconeixement del ferro i la unió a la membrana basal cel·lular per permetre l'intercanvi.

La seva funció principal és el transport del ferro de la sang. La Trf és molt menys aniònica que l'albumina i, per tant, una pèrdua a l'orina sembla no solament deguda a una alteració de la càrrega del glomèrul sinó també a un augment del radi dels porus. A l'orina s'incrementa l'excreció normal en diversos processos, com ara en la nefrosi. També ha estat estudiada com a marcador sensible, juntament amb la MA, de la nefropatia de la diabetis (8, 9).

Immunoglobulines (Ig). Les Ig són els anticossos, és a dir, les proteïnes que es combinen específicament amb estructures moleculars antigèniques. Se sintetitzen en les cèl·lules plasmàtiques, i la seva molècula bàsica es caracteritza per dues cadenes pesants i dues lleugeres unides per ponts disulfur. Les IgG tenen una MM de 150.000 Da, les IgA de 160.000 i les IgM de 950.000. L'excreció augmentada d'albumina indica sempre una lesió glomerular. Si conjuntament hi apareixen altres proteïnes amb MM més altes, com les Ig, indiquen una greu alteració glomerular i la proteinúria és no selectiva (10).

α_1 - Microglobulina (α_1 -M) o proteïna HC. Té una MM de 33.000 Da. És formada per una cadena polipeptídica de 1083 aminoàcids que es pot unir a altres proteïnes com les IgA i l'albumina. Té la funció de transportar el retinol i la biliverdina. També té la funció important d'anticòs quan s'uneix a les IgA. Les proteïnes de MM baixa (<40.000 Da), que travessen fàcilment el glomèrul, són quasi totalment reabsorbides pel túbul i, doncs, l'excreció a

l'orina indica l'alteració de la funció tubular. L' α_1 -M és relativament estable a l'orina, i s'hi troba amb una concentració de 3-10 mg/l. L'augment de la concentració urinària s'observa en les alteracions tubulars, però també en processos tumorals i immunològics diversos (1, 11, 12).

β_2 - Microglobulina (β_2 - M). Fou aïllada l'any 1968 per Berggård i Bearn a partir de les orines de pacients amb malaltia de Wilson o d'intoxicats per cadmi. En aquests casos és característica una alteració tubular proximal que dificulta la reabsorció d'aquesta proteïna de MM 11.800 Da, formada per 100 aminoàcids amb un enllaç disulfur. S'ha identificat com la cadena lleugera dels antígens d'histocompatibilitat A, B i C. Després del seu metabolisme i de la degradació, circula lliurement pel fluid extracel·lular. En els adults sans, la producció de β_2 -M és de 0.11-0.18 mg/h/kg, és a dir, 150-200 mg/24h. L'eliminació es fa, quasi totalment, a través de la filtració glomerular. La concentració al sèrum és de 1.0-2,7 mg/l. Aproximadament, el 95% és filtrat pels glomèruls normals. Posteriorment, la proteïna és completament reabsorbida (99.9%) i catabolitzada per les cèl·lules dels túbuls proximals, fet pel qual uns 0.370mg/d són excretats a l'orina. Es pot comprovar una relació inversa entre la β_2 -M (també la creatinina sèrica) i la taxa de filtració glomerular. Els nivells sèrics elevats reflecteixen, bé un augment de la síntesi bé un defecte de la filtració glomerular, o ambdues coses. L'increment de l'excreció urinària és degut a una alteració en la reabsor-

ció tubular o bé a una major càrrega proteica del filtrat, com s'observa en la síndrome nefròtica (13-15).

Proteïna unida al retinol. Molt coneguda amb l'expressió anglesa **retinol-binding protein (RBP)**. Té una MM baixa (21.000 Da) i circula al plasma unida a la prealbúmina, tot intervenint en el transport de la vitamina A. La concentració normal al sèrum és 46 mg/l i a l'orina 100 µg/24h. Diversos estudis mostren l'avantatge de la seva determinació tot comparant-la amb la de la β_2 -M, atesa la seva major fiabilitat analítica per la diferent estabilitat de totes dues proteïnes a l'orina àcida. Totes dues tenen significacions clíniques semblants pel fet de presentar-se augmentades en els desordres renals tubulars. La determinació de la RBP a l'orina pot resultar afectada per les deficiències d'algunes vitamines, com ara les d' A, D, C, piridoxina o tiamina, fet freqüent en les alteracions renals i en les malalties inflamatòries. També cal tenir en compte que hi ha diferències genètiques o influències de la dieta que afecten l'excreció urinària d'aquesta proteïna (1, 12, 16).

Cistatina C. És una postgamma globulina de 13.359 Da, produïda per la major part de cèl·lules nucleades i que és catabolitzada per les cèl·lules tubulars renals després de travessar el filtre glomerular. Té la funció d'inhibir les proteïnases cisteïniques, que són enzims amb una funció important en el catabolisme de pèptids i proteïnes. Intervé en el metabolisme del col·lagen i en els processos de penetració dels mi-

croorganismes. La concentració a l'orina és de 0.03-0.3 mg/l. Diversos estudis indiquen que la seva determinació en sèrum és un bon marcador de la taxa de filtració glomerular, tot combinant-la amb la de la creatinina sèrica. L'augment d'aquesta proteïna a l'orina indica una disfunció tubular renal però aquest enzim té l'inconvenient de ser poc estable a l'orina i aquest fet dificulta la seva determinació analítica (11).

Proteïna de Bence-Jones: Des del segle XVIII es coneix l'existència de proteïnes a l'orina, precipitables per l'acció de l'àcid o la calor, que poden servir d'indicadors d'alteració renal. Aquestes proteïnes poden ser secundàries a processos patològics generals. Es tracta d'una determinació antiga que encara s'utilitza a molts laboratoris per la seva senzillesa. Actualment es prefereix la determinació mitjançant mètodes immunoquímics que quantifiquen les proteïnes específiques ràpidament i també senzillament. La determinació de la proteinúria de Bence-Jones, que és formada per cadenes lleugeres lliures de les Ig, es fa generalment per immunoelectroforesi a partir d'orina concentrada. Normalment, les cadenes lleugeres i pesants de les Ig són sintetitzades per les cèl·lules productores que s'acoblen entre elles, però algunes són excretades a l'orina com a cadenes lleugeres lliures. La concentració plasmàtica normal de cadenes kappa és de 13 mg/l i les de cadenes lambda de 10 mg/l. Les cadenes lleugeres travesen els filtres glomerulars, per bé que la major part són reabsorbides i catabolitzades pels túbuls proximals. La con-

centració de cadenes kappa lliures a l'orina és d'1-6 mg/24h i la de cadenes lambda d'1-2 mg/24h (10, 16).

1. ENZIMS

Els enzims poden aparèixer a l'orina per un procés de filtració, de secreció o per l'existència de lesions tissulars. Els més estudiats són els següents:

Lisozim. Es troba a totes les cèl·lules de l'organisme. Té una MM de 14.000 Da. És filtrat lliurement a través del glomèrul i, en gran part, és reabsorbit pel túbul, i solament una petita quantitat apareix a l'orina. En el cas de lesions tubulars, o bé després d'un exercici intens, es detecta un increment del lisozim urinari (17).

Enzim amilolític (α Amilasa). És un enzim amb una MM de 50.000 Da que prové de les glàndules salivals i del pàncreas. Tots dos isoenzims, amb càrregues elèctriques diferents, tenen una grandària molecular de 29 Å, l'isoenzim salival és més aniónic que el pancreàtic. Poden aparèixer a l'orina en diverses nefropaties (3, 17).

N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG). Molts enzims s'excreten per l'orina però pocs són útils per al diagnòstic clínic. Un dels més estudiats és el NAG amb una MM de 150.000 Da. El ronyó és un òrgan que regula diverses funcions, però pot perdre la pròpia capacitat funcional abans que aparegui la proteïnúria o un augment de la creatinina. La determinació del NAG

urinari té força valor quan es determina conjuntament amb altres tests de la funció renal, com per exemple la MA. El NAG és localitzat normalment als lisosomes cel·lulars i juga un paper metabòlic important en el catabolisme de les glicoproteïnes. Aquest enzim, que es troba a l'orina, prové de l'activitat de pinocitosi i d'exocitosi de les cèl·lules epitelials i se'n distingeixen diversos isoenzims. La importància clínica deriva del fet de tractar-se d'un enzim molt estable a l'orina, la concentració del qual no està influenciat pel sexe ni pels ritmes circadianis i és un marcador específic de la reabsorció tubular. La seva concentració és augmentada en les alteracions dels túbuls renals produïdes per les causes següents: per les cèl·lules que es necrosen, pels efectes tòxics (metalls i drogues nefrotòxiques), per la diabetis, per la hipertensió, per les alteracions isquèmiques, en el curs de la cirurgia i per les neoplàsies, entre d'altres. És un marcador precoç que permet de preveure l'evolució i el pronòstic del deteriorament de la funció renal (16, 20).

2. CLASSES DE PROTEÏNÚRIES

D'antuvi distingim entre la proteïnúria *aïllada* i la *persistent*. La proteïnúria aïllada es defineix com la presència de proteïnúria sense alteracions del sediment urinari i sense signes clínics, com ara la hipertensió o alteracions de la funció renal. Pot ser transitòria o intermitent.

Proteïnúria *transitòria*. És una troballa aïllada de proteïnes que desaparèix

xen en pocs dies. És més habitual en els joves que en els adults. Normalment és funcional i és <150 mg/24h.

Proteinúria intermitent. És aquella que cessa i recomença a intervals. Apareix en individus joves amb poc risc de malaltia renal, encara que en persones d'edat més avançada s'associa a un increment de mortalitat. A la majoria dels individus la proteinúria desapareix als 5-10 anys de seguiment.

Proteinúria funcional. Es descriu com l'excreció augmentada de proteïnes en absència d'alteracions renals. Pot acompanyar els estats febrils, l'exercici físic, l'estrès, les operacions quirúrgiques i l'administració de certs fàrmacs.

Proteinúria postural. Pot aparèixer en individus que estan drets o en posició lordòtica durant un cert període de temps. Es caracteritza pel fet que la primera micció del dia és normal, i en posteriors mostres és positiva. Probablement les causes siguin les pressions vasculari limfàtica. És considerada benigna però requereix una vigilància i l'estudi de la seva evolució.

La proteinúria **persistent** es caracteritza per resultar positiva en mostres repetides durant un cert període de temps. Es divideix en: pre-renal, renal i postrenal.

Proteinúria pre-renal. No és causada per cap alteració o malaltia del ronyó sinó per una gran quantitat de proteïnes de MM baixa que són filtrades al

glomèrul tot excedint la capacitat de reabsorció del tubul. Es pot trobar en les següents malalties: l'hemoglobinúria, la mioglobinúria, certs tipus de leucèmies i la proteinúria del mieloma de cadenes lleugeres.

Proteinúria renal. És la proteinúria glomerular, tubular o mixta de causa primària. Si les proteïnes (com l'albumina) que tenen una MM entre 40.000-90.000 Da apareixen a l'orina, es denomina **selectiva**. Tanmateix, si a més a més s'hi troben proteïnes d'una MM alta s'anomena **no selectiva**. Diversos immunocomplexos poden dipositar-se a la membrana basal glomerular i augmentar el nombre de porus o bé alterar la càrrega aniónica tot interactuant amb els proteoglicans. És un mecanisme descrit en la nefritis amb infecció estreptocòccica o en el lupus. En la diabetis mellitus, la membrana pot afeblir-se tant que es produeixi una pèrdua de components aniónics tot augmentant la permeabilitat de la membrana glomerular (1, 2, 6).

Proteinúria postrenal: Causada per les proteïnes que entren al tracte urinari després que l'orina hagi passat pels túbuls (1).

3. CAUSES DE LA PROTEINÚRIA RENAL

Les manifestacions clíniques que poden aparèixer en les malalties amb implicació renal són: la insuficiència renal aguda, la insuficiència renal crònica i la síndrome nefròtica. En aquestes cir-

cumstàncies té un gran valor l'estudi de les proteïnúries que poden ser d'origen glomerular, tubular o mixt.

3.1. Proteïnúria glomerular.

Normalment el glomèrul reté les proteïnes de MM alta. Però si es perd aquesta capacitat, les proteïnes apareixeran a l'orina. Els túbuls poden reabsorbir una certa quantitat de les proteïnes però el resultat net és l'existència, a l'orina, d'una certa quantitat d'albúmina, transferrina, α_1 -M, α_1 -antitripsina, β_2 -M i d'altres (1, 3).

S'han descrit diversos factors patogènics que poden causar malalties renals, com les glomerulonefritis, que es manifesten amb proteïnúria. Són especialment importants les lesions causades per tres mecanismes immunològics. El primer és causat per anticossos dirigits contra les estructures de la mateixa membrana glomerular. En el segon, l'anticòs circulat es combina amb antigens no renals tot formant immunocomplexos circulants que es dipositen o queden atrapats al ronyó. En el tercer mecanisme, l'anticòs circulat reacciona amb un antigen implantat prèviament al ronyó per formar els immunocomplexos dipositats "in situ" (21).

Existeixen diversos factors no immunològics que provoquen l'inici o la progressió de les lesions glomerulars, com ara: els factors hemodinàmics glomerulars, l'acció de les prostaglandines, els factors dietètics (una dieta rica en proteïnes, lípids, sal, i/o pobra en fosfats), l'anèmia, la hipercalcèmia, etc. En aquests casos (d'etiologia immunològica o no) la proteïnúria és constant, tot i

que se n'han descrit excepcions. En general és moderada (0.2-3 g/24h), però en alguns casos té uns nivells superiors, com en la síndrome nefròtica (>3 g/24h). A més a més, s'hi pot apreciar hematúria i cilindres hemàtics. El fluid plasmàtic renal és normal però la taxa de filtració glomerular es troba disminuïda. Si la glomerulonefritis esdevé progressiva, la proteïnúria és constant, intensa i, a vegades amb oligúria severa.

Els factors suara esmentats poden produir diverses nefropaties glomerulars, que poden ser primàries o secundàries segons els òrgans afectats. Les nefropaties glomerulars primàries es caracteritzen pel fet que el glomèrul és l'única estructura afectada. Segons el curs clínic es classifiquen en glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis progressiva, i nefropaties glomerulars de curs crònic.

Les nefropaties glomerulars secundàries són les malalties que, amés del ronyó afecten simultàniament o successivament diversos òrgans. Poden ser secundàries en malalties sistèmiques, disproteïnèmies o paraproteïnèmies, infeccioses, hepàtiques, neoplàsiques, hereditàries i d'addicció a certes drogues (6, 21).

D'entre les malalties sistèmiques destaca la nefropatia causada per la:

Diabetis mellitus. Una de les causes més importants de la proteïnúria glomerular és la diabetis. Una proteïnúria elevada és l'indicador més precís de l'aparició d'una nefropatia. Aquesta és una complicació greu en l'evolució de la malaltia, que apareix en el 10-30%

dels casos. La microalbuminúria (MA), és a dir, la petita quantitat d'albumina excretada a l'orina, s'observa al començament de la nefropatia i sempre és d'origen glomerular. L'augment de l'excreció d'albumina, i també d'IgG, aquesta amb poca càrrega elèctrica negativa, suggereix que s'hi afegeix un factor hemodinàmic que pot explicar l'increment de la permeabilitat de la barrera glomerular. L'excés de glucosa circulant provoca la unió no enzimàtica del sucre amb diverses proteïnes, a més de l'hemoglobina. Aquest fet causa l'aparició de grups reactius que alteren la paret capil·lar tot afeblint-la i desorganitzant-li l'estructura (?).

Existeixen evidències clíniques i experimentals segons les quals els factors hemodinàmics intrarenals juguen un paper important en el desenvolupament de la nefropatia diabètica. Aquests factors aboquen a una vasodilatació amb l'augment de la pressió glomerular que és la causa de l'expansió mesangial, de la glomeruloesclerosi i de la pèrdua de nefrons. Com un procés d'adaptació, es produeix encara més vasodilatació i així s'estableix el cercle viciós. La presència d'hipertensió sistèmica contribueix a agreujar la nefropatia (?).

El primer signe de la nefropatia diabètica pot ser una proteïnúria oculta, és a dir, negativa a la tira reactiva de 30-300 mg/24h, però que es pot fer palesa amb mètodes més específics i sensibles, senzills i habituals als laboratoris que determinen la MA (com ja hem dit, és el terme utilitzat per denominar la concentració d'orina compresa entre 20-300 mg/d). Si en el curs de la malaltia la proteïnúria es manté, pot esdeve-

nir persistent i complicar-se amb una davallada de la taxa de filtració glomerular, l'augment de l'albumina (>400 mg/24h) i la hipertensió. Tot això coincideix anatomopatològicament amb l'afebliment de la membrana capil·lar glomerular, l'expansió mesangial i la glomeruloesclerosi (?).

La durada de la diabetis és un factor important en l'aparició de les complicacions. Això es pot comprovar tot comparant la diabetis tipus 1 amb la tipus 2. A la primera, el temps d'evolució està més ben definit que en la segona, ja que en aquesta existeix un període asimptomàtic o subclínic en el qual ja es pot trobar proteïnúria en alguna mostra d'orina aïllada. En aquest sentit es pot observar una gran variació intraindividual en l'excreció de l'albumina. Una proteïnúria franca, amb llatira reactiva positiva, es pot observar en un 10% dels malalts de diabetis tipus 1, mentre que una excreció normal es troba en un 70% dels casos. La resta de malalts (20%) són negatius amb la tira reactiva, però tenen una MA demostrable amb els mètodes més precisos. La prevalença de proteïnúria en la diabetis tipus 2 no ha estat prou estudiada. En un treball fet en adults (>40 anys) es va observar una excreció anormal (>150 mg/24 h) en el 48% dels casos, un terç dels quals tenien concentracions >500 mg/24 h. Altres estudis ofereixen resultats semblants. Si es consideren només els malalts amb tira reactiva negativa, es troba una prevalença de MA en el 36% dels casos, els 64% restants tenen una excreció normal (?).

A més de la MA, es poden trobar transferrinúria, hemoglobinúria i cilin-

dres hemàtics a l'orina. Aquests darrers se suposa que tenen orígens glomerulars, causats per lesions estructurals, aneurismes intrarenals o neoformacions vasculars que poden produir hemorràgies. Pel fet que l'albúmina i l'hemoglobina tenen una massa molecular semblant, s'escapen conjuntament, i amb la mateixa proporció plasmàtica, pels glomèruls alterats (1, 9, 17). En la diabetis, també s'hi troba un increment dels enzims amilolítics a l'orina i constitueix un signe més freqüent que la MA (33% vs 26%), per la qual cosa és un marcador més sensible (3). La durada de la MA, i també dels altres factors de risc, com ara el control incorrecte de la HbA_{1c}, la hipertensió i les dislipèmies (25, 26), determinaran l'aparició de les lesions renals irreversibles que ja hem descrit. Cal, doncs, incidir especialment en el tractament d'aquests factors.

3.2. Proteïnúria tubular.

Diversos estudis indiquen que els túbuls proximals poden reabsorbir nombroses proteïnes, àdhuc l'albúmina. Aquest procés s'efectua mitjançant la captació de les proteïnes del filtrat a través de la membrana cel·lular luminal. Després de la seva internalització, per un procés d'endocitosi, es formen més vacúols a l'interior de la cèl·lula. És en aquesta situació que les proteïnes poden ser catabolitzades per l'acció dels enzims, tot lliurant els components polipeptídics a la circulació. Quan la concentració d'albúmina al filtrat glomerular és baixa, els túbuls són capaçs de reabsorbir la major part de l'albúmina i, a més, una gran quantitat

d'altres. La proteïnúria de proteïnes de MM baixa depèn de mecanismes competitius que afecten la conducció de les que es filtren, per bé que concentracions altes d'albúmina interfereixen poc la reabsorció tubular d'aquelles proteïnes (1, 26-28).

A l'orina dels malalts amb proteïnúria tubular s'han identificat al menys 50 proteïnes (TAULA I). A més, al sèrum dels malalts renals es pot trobar un augment de proteïnes de MM baixa causat per una filtració reduïda. L'increment d'aquestes proteïnes a l'orina és atribuïble a la disfunció de la reabsorció tubular. Una de les proteïnes més conegudes és la β_2 -M i la seva importància clínica es posa de manifest pel fet que la determinació en orina s'ha utilitzat com a indicador de la maduració tubular en el nadó i com a marcador de la reabsorció tubular en general (1, 2, 13). Diverses situacions patològiques en les quals el túbul proximal està afectat, s'acompanyen d'una excreció augmentada d'aquesta proteïna a l'orina. Això es fa palès especialment en les malalties renals causades per certes drogues nefrotòxiques, com ara els aminoglicòsids, la tobramicina, l'amicacina i alguns antitumorals (17-19).

L'efecte de l'acumulació de metalls pesants al ronyó també és especialment significativa en els túbuls proximals. El cadmi, utilitzat per indústries diverses, es pot acumular, després d'anys d'exposició continuada, tot produint una toxicitat renal. En aquests casos, a l'orina es troba una excreció augmentada de la proteïna de 100-1000 vegades per damunt del que és normal. Aquest fet es va observar, fa uns anys, a la po-

blació de Minamoto, al sud del Japó, on la dieta de peix estava molt contaminada amb aquell metall, procedent dels residus industrials (18, 19, 30). L'exposició crònica a altres metalls com ara el plom, el mercuri o l'or pot produir efectes semblants (19).

La determinació de la β_2 -M és útil per a prevenir o estudiar l'evolució de les alteracions tubulars que apareixen en la diabetis mellitus, la hipertensió essencial, la síndrome de Fanconi, la nefrocalcinosi, la galactosèmia congènita, les glucogenosis, la cistinosis, la tirosinèmia, la depleció crònica de potassi i també en les malalties del teixit connectiu com ara l'artritis reumatoide i d'altres (31). Aquesta proteïna ha estat molt estudiada, en l'evolució del trasplantament renal, tant al sèrum com a l'orina. Sembla ser un indicador, de gran sensibilitat (97%) i bona especificitat (84%), comparable amb la creatinina. A més, alguns investigadors creuen que l'increment en la seva concentració es produeix més aviat. Altres, però, estimen que aquests canvis no es poden distingir correctament dels produïts per l'acció nefrotòxica del tractament amb la ciclosporina. La relació entre la β_2 -M i la creatinina sèriques és d'utilitat no solament en el trasplantament renal sinó també en diversos trastorns inflamatoris, infecciosos i malignes del tracte urinari. Els resultats indiquen que, independentment de la concentració de creatinina sèrica, amb una relació β_2 -M / creatinina (mg/l: mg/dl) >2.5 el pronòstic del trasplantament és desfavorable. Però una relació <2.5, combinada amb una concentració sèrica de β_2 -M <4 mg/l. indica un

procés en curs de normalització (1,13,14).

L'excreció urinària d'antígens amb superfície de raspall, que es detecten mitjançant anticossos monoclonals, ha estat proposada com a índex d'alteració de la funció tubular en els malalts exposats a nefrotòxics. L'avantatge principal és el poder determinar el lloc específic de la lesió, ja que aquests antígens indiquen la necrosi de les cèl·lules afectades dels túbuls proximals. Es tracta, doncs, d'una determinació més específica que les proteinúries i les enzimúries; tanmateix, s'aconsella la determinació d'alguns d'aquests paràmetres combinats per a una avaluació més acurada(32).

3.3. Proteinúria mixta.

De la mateixa manera que les proteïnúries d'origen glomerular i tubular, la mixta pot ser d'etiologia secundària a fàrmacs o drogues. Pot ser induïda per drogues que estimulin la formació d'immunocomplexos, productores d'anticossos anti-DNA, o inductores d'anticossos antimembrana basal i també per substàncies que provoquin reaccions anafilàctiques, com és ara alguns antibiòtics, proteïnes estranyes i analgèsics. Existeixen drogues amb acció nefrotòxica directa o que poden causar nefritis intersticials. La intoxicació per cadmi, o per altres metalls pesants com el plom, el mercuri o l'or, poden produir una afectació mixta, glomerular o tubular. Les infeccions recurrents i els estats febrils poden provocar l'aparició d'una proteinúria mixta(1,18,19). També la proteinúria de l'embaràs, que és transitòria, és d'aquest tipus. En l'exercici físic, tant

en individus normals com en els malalts diabètics, es caracteritza per aparèixer una proteïnúria de MA i β_2 -M en quantitats anormalment augmentades (33).

Diabetis. S'ha suggerit que la MA de la diabetis, a més de ser deguda a una afecció glomerular, també pot ser provocada per una alteració de la funció tubular ja que alguns autors han trobat una bona correlació amb la RBP i altres proteïnes de MM baixa. Sembla, doncs, que l'albumina podria competir amb altres proteïnes en els llocs de la reabsorció tubular. És probable que la glicosilació de diverses proteïnes que apareix en els diabètics pugui reduir la reabsorció de l'albumina tot baixant la seva càrrega elèctrica neta (1-31). Així, doncs, en aquesta malaltia es pot trobar una proteïnúria mixta, és a dir, amb MA, i excreció urinària d'antigen amb superfície de raspall i de proteïnes de MM baixa, que es fa més palesa durant l'exercici físic (33). L'afecció renal es considera de pronòstic més greu quan els marcadors tubulars estan augmentats i fan necessari un control molt acurat per tal de preveure l'evolució de la nefropatia diabètica.

Altres malalties. La proteïnúria post-traumàtica també és de caràcter mixt. La severitat de les lesions es correlaciona amb les proteïnes totals de l'albumina a l'orina. També es poden trobar proteïnúries d'aquests tipus en la fallida renal crònica, en la pielonefritis, en tumors diversos i en el trasplantament renal, especialment amb una proteïnúria alta en cas de rebuig (21).

4. AVALUACIÓ DEL PACIENT AMB PROTEÏNÚRIA

Què cal fer davant d'una proteïnúria, tant si es tracta d'un infant com d'un adult?

4.1. Confirmar l'existència de la proteïnúria. Per a això cal fer un examen selectiu preliminar mitjançant la determinació de proteïnes a l'orina amb la tira reactiva. Cal recordar que el límit de detecció d'aquesta tècnica, pel que fa a les proteïnes, és de 300 mg/l. Per tant, la negativitat de la tira no exclou l'existència de MA (quantitat d'albumina en orina compresa entre 20 i 300 mg/l). A més del grau de la proteïnúria, la tira ens proporciona informació sobre la presència o no de glucosa, leucòcits i hematies. La troballa d'una proteïnúria positiva indica la necessitat de continuar investigant per tal de precisar-ne l'abast i la importància clínica, i se sol·licitarà al laboratori la determinació quantitativa de la proteïnúria. També són aconsellables de fer tres determinacions corresponents a tres recollides de mostres diferents (matí, tarda i nit), per tal d'evitar errors com en el cas de l'existència d'una proteïnúria ortostàtica, amb poca o nul·la significació clínica.

4.2. Determinar el grau de la proteïnúria. Segons el grau es pot considerar: la MA, i la proteïnúria lleu, moderada o greu.

a) Microalbuminúria (<250 mg/l). Tal com hem descrit més amunt és una quantitat petita d'albumina excretada a

l'orina que no pot ser detectada amb la tira reactiva. La determinació de MA requereix una tècnica específica quantitativa molt senzilla, que ja es fa normalment als laboratoris. És especialment interessant per estudiar l'evolució i el pronòstic de la diabetis i de la hipertensió essencial. Cal fer esment que l'American Diabetes Association recomana als malalts diabètics el mesurament de l'excreció de proteïnes a l'orina una vegada l'any, preferentment mitjançant la determinació de la MA (35).

b) Proteïnúria lleu (<1 g/24h). Es pot trobar en les següents patologies:

- Proteïnúria idiopàtica lleu, quan totes les altres proves renals són normals, de curs molt benigne. Pot ser deguda a alteracions mínimes dels glomèruls

- Proteïnúria funcional. Deguda a diverses causes com possiblement la febre o l'exercici físic. El sediment urinari és normal i la creatinina sèrica és normal o lleugerament augmentada quan la febre cursa amb deshidratació.

- Nefrosclerosi quística del ronyó. És una malaltia que cursa amb una proteïnúria lleu i una hematúria.

c) Proteïnúria moderada (<3.5 g/24h). És la més habitual en les malalties glomerulars i en les tubulars, tal com ja s'ha descrit.

d) Proteïnúria greu (>3.5 g/24h). La proteïnúria d'aquestes característiques es considera de tipus nefròtic i és produïda per lesions glomerulars diverses de pronòstic reservat. Es caracteritza per aparèixer una proteïnúria greu, edema, hiperlipèemies de diversos tipus i hi

poalbuminèmia. La síndrome nefròtica suggereix un trastorn generalitzat i requereix diferents proves complementàries; ocasionalment, hi és indicada la biòpsia renal. Generalment sorgeix a partir d'una glomerulonefritis, ja que al sediment hi ha cilindres i hematies. En la nefrosi lipòide apareix una síndrome nefròtica causada per lesions renals mínimes. Els malalts, generalment infants i joves, tenen un bon estat general, cursen amb la funció renal conservada i no tenen hipertensió.

4.3. Definir la classe de proteïnúria.

Es tracta de determinar si és d'origen glomerular (selectiva o no), tubular o mixt. Per a investigar-ho, calen determinacions quantitatives de proteïnes específiques a l'orina, l'uroproteïnoograma i, a més, la creatinina sèrica, que proporcionaran la informació (taules II, III, IV). Es confecciona la història clínica del malalt amb els antecedents familiars, i es realitzen les exploracions adients per tal d'esbrinar la possible existència d'altres signes clínics que facilitin el diagnòstic.

Podem indicar que, en una proteïnúria d'origen glomerular, l'excreció de proteïnes totals a l'orina és de 2-3 g/24h i la d'albumina >500 mg/24h. Una excreció de proteïnes >3 g/24h indica que es tracta d'una síndrome nefròtica que s'associa clínicament amb l'edema, la hipoalbuminèmia la hipertensió i la hiperlipidèmia (taula IV). Es tracta d'una proteïnúria selectiva si únicament s'hi troben proteïnes de MM moderada (40.000-90.000 Da) com l'albumina, i és no selectiva si, a més d'aquestes hi són presents proteï-

TAULA II: PROTEÏNES MÉS FREQUENTS EN LA PROTEÏNÚRIA GLOMERULAR

	Selectiva (MM <90.000 Da)	No selectiva (MM baixa i alta) (50-60%)
Albúmina	+	
IgG	Normal	+
IgM	Normal	+
α2-macro	Normal	+

TAULA III: PROTEÏNES MÉS FREQUENTS EN LA PROTEÏNÚRIA TUBULAR

Albúmina (10-20%), RBP, β2-M, α1-M, fibrina, cadenes lleugeres kappa i lambda, cistatina C.

Enzims: Amilasa, lisozima, ribonucleasa, NAG, ALT, γgt.

Hormones polipeptídiques: calcitonina, folitropina, glucagó, insulina, paratirina, prolactina.

TAULA IV: CARACTERITZACIÓ DE LA PROTEÏNÚRIA

	Normal	P. glomerular	P. tubular
Plasma:			
Albúmina (g/l)	40	10-40	40
Proteïnes MM baixa (mg/l)	4	1-4	4
Orina:			
PT (g/L)	<0.15	>2.5	<2.5
Albúmina (mg/24 h)	50	>500	<500
β2-M (mg/24 h)	0.150	0.150	20
Proteïnes MM baixa (mg/24 h)	15	400	440
Proteïnes MM alta (mg/24 h)	17	4400	400
Relació MM baixa/MM alta	0.86	0.17	1.48

Bibl. (1).

nes de MM alta, és a dir, albúmina i IgG (taula II). Això es pot estudiar molt bé mitjançant l'electroforesi d'orina concentrada tot comparant-la amb la del sèrum.

De les nombroses proteïnes de MM baixa que s'incrementen quan hi ha una disfunció tubular, se n'analitzen tan solament algunes de ben representatives, que també depenen de les diverses tecnologies que utilitzen els laboratoris, i generalment es determinen la β_2 -M, la RBP, l' α_1 -M o el NAG. En realitat, per a fer el diagnòstic només en cal la determinació d'una. En aquesta classe de proteinúria l'excreció urinària de proteïnes és <2.5 g/24h i l'excreció d'albúmina <500 mg/24h. En canvi les proteïnes de MM baixa augmenten en gran proporció a l'orina, com per exemple la β_2 -M que pot arri-

bar a ser de 20 mg/24h (taules III, IV).

En la proteinúria mixta, alhora hi ha una afecció glomerular i tubular; per tant, participa de les característiques de les altres classes de proteinúries ja descrites. En aquest cas s'observa un augment d'albúmina i de proteïnes de MM baixa.

Finalment, s'ha de fer una urianàlisi completa al malalt proteinúric que inclou el sediment i un cultiu d'orina. També se sol·licitaran unes proves analítiques de sang amb determinacions d'urea, creatinina, immunoglobulines, complements i, si es creu oportú, un estudi bacteriològic. El clínic valorarà la necessitat de fer altres exploracions complementàries, radiològiques o més invasives per tal d'arribar al diagnòstic precís.

BIBLIOGRAFIA.

1. Waller KW Ward KM, Mahan JD et al. Current concepts in proteinuria. Clin Chem 1989; 35 :755-765
2. First MR Función renal. A: Pesce AJ Kaplan LA. Química Clínica. Ed. Panamericana SA. Buenos Aires 1990; 468-488
3. Recio F, Villamil F, Recio C et al. Utility of filtration markers to monitor the quality of glomerular function. Clin Nephrol 1992;38, suppl.1:8-13
4. Rennke HG, Venkatachalam MA. Structural determinants of glomerular permselectivity. Am Soc Biol 1977;36:2619-2626.
5. Chang RLS, Deen WM, Robertson CR et al. Permselectivity of glomerular capillary wall. Kidney Int 1975;8:212-218.
6. Strauss H. Primary glomerulopathies. A: Strauss and Welt's. Diseases of the Kidney. Ed. Earley -Gottschalk. LB Co Londres. 1979; 772-778

7. Rowe DJF, Dawney A, Watts GF Microalbuminuria in diabetes mellitus: review and recommendations for the measurement of albumin in urine. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:297-312
8. Jong G, Dijk JP, Eijk HG. The biology of transferrin. *Clin Chim Acta* 1990;190:1-46.
9. Bernard AM, Ouled AA, Goemaere JL et al. Microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early glomerular damage in diabetes than microalbuminuria. *Clin Chem* 1988;34:1920-1921.
10. Aguzzi F, Merlini G. Aspectos clínicos del análisis de las proteínas plasmáticas. Ed. per Beckman Instruments España SA. 1991;64-68.
11. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38,suppl 1:520-527.
12. Ayatse JO, Kwan JTC. Relative sensitivity of serum and urinary retinol binding protein and alpha-1 microglobulin in the assessment of renal function. *Ann Clin Biochem* 1991;28:514-516
13. Schardun GHC, Eps LWS. β_2 -microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987;32: 635-641.
14. Forman DT. Beta2-microglobulina. A: Química Clínica. Métodos. Pesce AJ, Kaplan LA. Ed. Panamericana SA. Buenos Aires 1990;24-29.
15. Ras RM, Encabo C, Riera J. Evaluación de un método inmunoenzimático para la determinación de β_2 -microglobulina en el analizador Abbott IMx Biométrica 1993;17:31-37.
16. Scarpioni L, Ballocci S, Bergonzi G et al. Glomerular and tubular proteinuria in myeloma. Relationship with Bence Jones proteinuria. *Contrib Nephrol* 1981;28:89-102.
17. Sweny P, Varghese Z. A: Renal Diseases. Clinical tests. Ed. Wolfe Ded Publ Ltd. Londres. 1988;76-87.
18. Guder WC, Hofman W. Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions. *Clin Nephrol* 1992;38 suppl 1: 3-7.
19. Jung K, Pergande M, Graubaus HJ et al. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. *Clin Chem* 1993;39:757-765
20. Pnce RG. The role of NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992;38: 14-19
21. Mirapeix F, Revert Torrellas, L Darnell Tey A. Nefrología y enfermedades del aparato urinario A: Medicina Interna. Farreras-Rozman 12a. ed. Ed. Doyma S.A. Barcelona 1992;839-978.
22. Ras RM, Riera J Microalbuminuria en la nefropatía diabética *Ann Med (Barc)* 1992;2:52-54.
23. Watts GF, Morris RW, Khan K et al. Urinary albumin excretion in healthy adult subjects: reference values and some factors affecting their interpretation. *Clin Chim Acta* 1988;172:191-198.
24. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A et al. Microalbuminuria in non- insulin-dependent diabetes. *Clin Nephrol* 1992;38 suppl 1:28-38.
25. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988;296: 156-160.
26. Mengoli C, Lechi A, Arosio E et al. Contribution of four markers of tubular proteinuria in detecting upper urinary tract infections. *Nephron* 1982;32:234-238.
27. Bernard AM, Moreau D, Lauwerys R. Comparison of retinol-binding protein and β_2 microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria *Clin Chim Acta* 1982;126:1-7
28. Yu H, Yanagisawa Y Forbes MA et al. Alpha-1 microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 1983;36:253-259.

29. Ras RM, Riera J. Evaluación de un método inmunonefelométrico para la determinación de microalbuminuria Rev Diagn Biol 1992;41:53-56.
30. Mueller PW. Detecting the renal effects of cadmium toxicity. Clin Chem 1993; 39:743-745.
31. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV. Low-molecular-massproteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo- and microalbuminuric non-insulin-dependent diabetic subjects. Clin Chem 1993;39:517-519.
32. Mutti A, Alinovi R, Ghiggeri GM et al. Urinary excretion of brush-border antigen and plasma proteins in early stages of diabetic nephropathy. Clin Chim Acta 1990;188:93-100.
33. Ala-Houhala. Effects of exercise on glomerular passage of macromolecules in patients with diabetic nephropathy and in healthy subjects. Scand J Lab Invest 1990;50:27-33.
34. Grubb A. Procedimiento sensible y rápido para la clasificación de la proteinuria: análisis de las distintas proteínas en orina. BB Behring 1993;9:7-10.
35. American Diabetes Association. Consensus Statement. Diabetes Care 1993; 16 (suppl 2): 60-65.

CARTES AL DIRECTOR

Sr. Director:

Hace muchos años, en la iniciación de mis estudios experimentales, trabajando en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina de Göttingen (Alemania) bajo la dirección del Prof. Hermann Rein¹ hice una curiosa observación que en aquel tiempo no parecía tener explicación lógica. Se trataba de la irrigación sanguínea durante el reposo y la contracción muscular. Observamos que si provocábamos la contracción (en perros anestesiados) estimulando el nervio con una frecuencia alta (500/s), la contracción del músculo no impedía la circulación de la sangre, mientras que si se estimulaba con baja frecuencia (18/s), la contracción sí que iba acompañada de una disminución marcada durante la estimulación. Por lo tanto la mecánica de la contracción muscular no producía ninguna dificultad a la irrigación muscular (como entonces se creía) sino que era consecuencia de la estimulación conjunta con los nervios vegetativos simpáticos. Había sin embargo otro problema más difícil: con frecuencia intermedia (100/s) que de seguro estimularía los nervios simpáticos, la vasoconstricción desaparecía e incluso aumentaba la irrigación.

Esto estimuló la curiosidad del Prof. Rein, así es que continué el trabajo pero ya con la aportación personal del

propio Rein para investigar si la estimulación del simpático y en especial la acción vasoconstrictora de la adrenalina se modificaba por el trabajo muscular. El resultado de las nuevas investigaciones hechas con extraordinario cuidado fué contundente²: la adrenalina a dosis fisiológicas o la estimulación del simpático no producía vasoconstricción en los territorios musculares durante la contracción. Algo cambiaba. Discutimos mucho el problema y no supimos darle una explicación convincente. Después de considerar todas las posibles causas que se nos ocurrió sentimos como palabras finales que la inactividad de la adrenalina se debería: o a que la adrenalina sería destruida o a un *real cambio de la reactividad del aparato vascular* (einer tatsächlichen Änderung der Reaktionsfähigkeit der Gefäßapparates beruht). Era, pues, un campo de investigación apasionante que hubiera seguido entusiasmado y es posible que hubiera llevado a descubrimientos interesantes.

En la actualidad, el descubrimiento y funcionalidad de las proteínas G (que ha merecido el Premio Nobel de este año) en los receptores adrenalínicos sugiere una explicación fundamentada. La posibilidad de *cambio de reactividad del receptor con sus proteínas G_s y G_i* parece muy posible. Incluso aún no se sabe la forma de interpretar el men-

1. Valdecasas, F.G. Die Physiologie der Skelett-Muskel-Durchblutung. Über die selektive Reizbarkeit motorischer und vegetativer Nervenfasern. Z. Biol. 96, 28, 1935.

2. Rein, H. Mertens, O. Valdecasas, F.G. Gefäßwirkungen des Adrenalins in ruhenden und arbeitenden Muskeln. Pfügers Arch. 237, 454, 1936.

saje que porta la adrenalina por parte de los receptores G que son al parecer semejantes a "gates" de los modernos ordenadores.

Creo que estos hechos son interesantes a los lectores de nuestra Revista y muestran lo lamentable que fué la gue-

rra civil española primero y la mundial después para el devenir de un ilusionado aprendiz de investigador español que vio truncados tantos sueños en el fragor del campo de batalla.

F.G. Valdecasas

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

LA INFORMÁTICA CELULAR

El Nobel de Fisiología o Medicina 1994

Para los investigadores americanos M. Rodbell y A. Gilman

Con toda su importancia para el bienestar y la salud del Homo, la Medicina es, hay que reconocerlo, simplemente una parte acotada de la Biología, aunque precisamente por su importancia práctica represente el impulso básico para su estudio y progreso. Los grandes avances médicos de cualquier tiempo y lugar han tenido su raíz en los progresos de la Ciencia de la Vida: la Biología. Vivimos ahora, de cara al siglo XXI un momento de expectación. Se esperan y aún se temen grandes avances. Porque el campo en que se va penetrando descubre conocimientos y técnicas que asustan tanto por su utilidad como por su malicia imtrínica. Dejemos de momento este problema porque al afán de conocimiento del Homo no se le pueden poner barreras y el problema no es asustarse de los descubrimientos sino utilizarlos rectamente.

Las sendas de progreso en los momentos actuales tienen dos orientaciones bien definidas; la Genética y la Intercomunicación celular. O dicho con palabras más apropiadas al momento actual: la Estructura y la Informática. El Nobel de este año ha correspondido a un avance trascendental en el análisis

de los mecanismos informáticos; en la interpretación de los mensajes que unas células envían a otras células.

Hablabamos en la inauguración del curso 1986-87 (1) de esta R.A. de M. de Barcelona de la "Sinapsis" como clave de la informática celular. Esta estructura, descubierta y defendida contra viento y marea por Santiago Ramón y Cajal, fué menospreciada, como inútil reliquia de una evolución insuficiente, y eso una vez que hubo de ser admitida por la fuerza de los hechos anatómicos. Fueron los expertos en el análisis de la acción de las sustancias químicas sobre los organismos, los farmacólogos, los primeros en darse cuenta de la capacidad funcional (años 20) de aquel orgánulo creído superfluo. H.H. Dale y O. Lowi recibieron el premio Nobel en 1936 "for their discoveries relating to chemical transmission of nerve impulses". Es decir la transmisión del impulso nervioso a través de la "psinapsis" no se hacía por mero contacto sino por medio de sustancias químicas a las que se llamó "transmisores".

La transmisión química del impulso nervioso definitivamente admitida comportaba por lo pronto una funcionalidad

fundamental para la denigrada "articulación nerviosa" o "sinapsis". Por lo menos servía como válvula rectificadora, función imprescindible en los circuitos electrónicos. Pero la experimentación fué aportando más y más datos todos convergentes hacia la importancia del minúsculo orgánulo. Los transmisores químicos adrenalina y acetilcolina inicialmente conocidos eran producidas en la presinapsis y actuaban en la célula postsináptica. Pero, ¿cómo era que unas veces producían un efecto y otras otro? Por ejemplo, la adrenalina contraía la musculatura lisa de los vasos pero dilataba los de los bronquios. La acetilcolina obraba a la inversa. Se hubo de admitir que estas diferencias se debían a la presencia en la membrana postsináptica de algún mecanismo interpretativo con el que reaccionaría el "transmisor" y al que se le dió el nombre de "receptor".

Inicialmente se concentró la atención en los transmisores y en consecuencia este capítulo se amplió mucho. A los dos primeros transmisores se añadió la noradrenalina (U.v. Euler en los años 40, premio Nobel en 1970) y más tarde la dopamina, la histamina, la serotonina, GABA, aminoácidos, polipéptidos, etc., etc. Se vió también que a más de generarse en la terminación nerviosa periférica donde fueron primeramente estudiados, el mismo principio de "transmisor" o "mensajero" regía así mismo para toda una serie de sustancias activas: hormonas, autacoides, linfocinas, citocinas, factores de crecimiento, de diferenciación, etc., que intercambian mensajes entre los más diversos órganos o células. Pero, ¿cómo actúan?

Un paso trascendente se dió en los

años 50 (E.W. Sutherland premio Nobel 1971) trabajando con el receptor adrenérgico descubrió lo que se llamó el "segundo mensajero". El transmisor no pasaba al interior celular como algún día se supuso. La acción del transmisor producía en el interior celular la hidrólisis del ATP, liberaba pirofosfato y transformaba el ATP en otra molécula más pequeña pero del mismo rango energético, el AMPc (adenosin monofosfato cíclico). Esta molécula, muy difusible sería la verdaderamente activa fosforilando diversas proteínas. Al enzima que catalizaba la reacción se le llamó Adenil-ciclase y se supuso que formaba parte integrante del receptor.

El problema, sin embargo, seguía existiendo. Hacia el fin de los años 60 se descubrió (M. Rodbell) que muy diversas sustancias en otros receptores, y no sólo en el receptor adrenérgico, (noradrenalina, vasopresina, glucagón, tiroxina, vasopresina, parathormona, etc.) actuaban de la misma forma. ¿Cómo era posible que tan distintos efectos se produjeran por el mismo mecanismo? ¿Tenía cada receptor su propia Adenil-ciclase? Era muy improbable.

M. Rodbell sugirió en consecuencia que la adenil-ciclase sería una sustancia independiente y que la unión del receptor con el transmisor actuaría sobre ella por otro enzima intermedio para el que acuñó la palabra de etimología latina "transducer". Esta suposición recibió importante apoyo al descubrir M. Rodbell en colaboración con L. Birnbaumer que la formación del AMPc requería la presencia de GTP, otra sustancia también energética.

Poco después, en los años setenta A.

Gilman trabajando con E. Ross pudo demostrar definitivamente que la adenilciclase era un compuesto totalmente independiente y que había un enzima intermedio entre el receptor y la adenilciclase al que llamó proteína G (por requerir GTP aunque también se le llamo N). Esto convertía al receptor de los muchos transmisores mencionados en una verdadera constelación de factores cuya trascendencia informática debía ser muy grande.

Naturalmente, el campo de investigación se mostraba muy atractivo y los estudios posteriores demostraron la importancia de las "proteínas G", pues ejercen su acción en muy diferentes funciones fisiológicas de la mayor trascendencia. Esta gran trascendencia de las proteínas G es lo que ha motivado a los veinte años de su descubrimiento la otorgación del Premio Nobel a Martin Rodbell y a Alfred Gilman. Como en otros casos, si bien el Premio ha de concretarse, no por ello el mérito debe olvidarse de aquellos otros investigadores que descubriendo la importancia fisiológica han contribuido de forma esencial al conocimiento de su funcionalidad. Debemos mencionar de modo especial los grupos investigadores de H.R. Birnbauer y J. Codina, de Sternweis, de Lefkowitz...

El aislamiento de la primera proteína G se logró en 1980 por dos miembros del grupo de Gilman (P. Sternweis y J. Northup) con gran esfuerzo debido a la pequeñísima cantidad en que se encuentra y a que los métodos de aislamiento tienden a destruir la proteína. Pero esta dificultad en el aislamiento de proteínas se venció con la nueva tecno-

logía de la "clonación" de los genes que permitió obtener las proteínas con mucha mayor facilidad.

La proteína G resultó sumamente compleja. En primer lugar se descubrió (2) que había dos clases de proteínas G. Una, llamada Gs, activaba la adenilciclase e inducía AMPc y la otra o Gi la inhibía y daba el efecto contrario. La primera formaba parte en los receptores β -adrenérgicos y del Glucagon, la vasopresina, LH, FSH, ACTH, etc., y la segunda de los receptores opiáceos, muscarínicos, Angiotensina II etc. Sin embargo los estudios químicos demostraron que la composición era muy semejante en ambas y bastante complicada. Estaban compuestas de tres subunidades a las que se llamó; α , de peso molecular 42, β de peso molecular 35 y γ de peso molecular 10 Kilodaltons. De estas tres sub-unidades la componente α es la unidad catalítica y es la que se une directamente a la adenil-ciclase en sitios diferentes según fuera "s" o "i". Las unidades, β y γ son idénticas. Toda esta complejidad ofrecía muchas posibilidades informativas, pero el mecanismo bioquímico resultaría aún mucho más fino.

Resumiendo, este mecanismo es el siguiente: El receptor tiene gran afinidad por el transmisor al que se une activándose. El receptor, una vez activado, se une y preactiva a su vez a la proteína G. Esta preactivación consiste: 1) El receptor pierde su afinidad por el transmisor y lo libera quedando en el estado inicial. 2) la proteína G incorpora Mg^{++} y una molécula del GTP citosólico y se disocia en dos unidades, β y γ por un lado y $\alpha + Mg^{++}$ por otro. La asociación con

el GTP activa a la unidad α la cual actúa sobre la adenil-ciclasa activándola a su vez. Todo este proceso ocurre dentro de la membrana donde está el receptor propiamente dicho. Unidad α activada y acetil-ciclasa también activada actúan de cara al citosol; la primera sobre el GTP asociado hidrolizándolo a GDP (tiene actividad GTPasa) quedando así inactivada abandona la adenil-ciclasa y se reasocia a la unidad $\beta\gamma$, mientras que la adenil-ciclasa actúa sobre el ATP citosólico convirtiéndolo en AMPc y P-P.

El mecanismo bioquímico que hemos sintetizado parece ser en realidad mucho más complicado pues da la sensación de que constituye un esquema operativo con multitud de variantes. Por ejemplo el grupo de Birnbauer y J. Codina han descubierto que la proteína G_i es también la responsable directa de la apertura de los canales de K^+ en los receptores muscarínicos y no a través de la inhibición de la Adenil-ciclasa. Es decir que la proteína G_i tiene dos acciones distintas (Enero 1987). Asimismo la proteína G_s además de la acción activadora de la adenil-ciclasa, actúa directamente abriendo los canales de Ca^{++} (los mismos autores Noviembre 1987)

Como muestra de la importancia universal que al parecer tienen las proteínas G señalemos que el cerebro es muy rico en proteínas G que son de diversas clases. Una de ellas, la llamada G_o se encuentra con tal abundancia que constituye el 1% de todas las proteínas cerebrales aunque no se sabe aún cual es su significación. Es de suponer, sin embargo, que la tenga y grande dada la concentración tan elevada que en las

demás estructuras conocidas es únicamente de trazas. Por otra parte citemos su analogía con los receptores luminosos, pero en este caso el mecanismo fundamental es el paso de GTP a GMPc y la existencia de otra enzima intermedio, la "recoverina" que lo resintetiza. Según ha demostrado Codina y col. la mayor diferencia de la proteína G de la retina consiste en que las unidades α son totalmente diferentes. La proteína G de la retina se conoce con el nombre de "transducina".

Otro detalle interesante para la patología médica es que muchas bacterias parecen "engañar" al organismo para proporcionarse mejor caldo de cultivo en el ámbito intestinal. El ejemplo más destacado es el de la toxina cólica que ribosilando la proteína G_s la mantiene en permanente actividad (por anular su actividad GTPasa) elevando mucho la concentración intracelular del AMPc lo que da lugar a una exudación tan abundante, aumentando el líquido intestinal, que mata por deshidratación. Otras bacterias de patología similar aunque no tan intensa (enteritis etc.) también actúan por el mismo mecanismo. Otra toxina, la pertusis, actúa bloqueando la acción de la G_i pero aún no se ha aclarado la relación de este efecto con la sintomatología de la enfermedad.

Es también sumamente interesante que en los enfermos de hipoparatiroidismo la actividad general de las proteínas G se haya disminuida. J. Codina y col. están aislando las proteínas G de estos enfermos para estudiar detenidamente cual puede ser la causa.

Como puede ver el lector, este nuevo hito en la investigación de la transmi-

si3n de mensajes intercelulares que ha sido galardonado con el Premio Nobel abre nuevas y trascendentes perspectivas. No ser3a nada improbable que en

un futuro pr3ximo se a3adiera un nuevo Premio Nobel a otro paso de gigante en el conocimiento de la inform3tica celular.

F.G. Valdecasas

BIBLIOGRAF3A

1. Garc3a-Valdecasas, Francisco. La Sinapsis (Clave de la Inform3tica Celular). Rev. de la R.A. de Medicina de Catalu3a, 1987, 1, pag. 11.
2. Codina Salada, Joan. Componentes reguladores de la Adenilatociclasa. Un modelo de transmisi3n de informaci3n a trav3s de la Membrana celular. Rev. de la R.A. de Medicina de Catalu3a, 1986, 2, pag. 17.

LLIBRES REBUTS

Historia de la sanidad española (cuatro volúmenes), por José M.^o Massons, (Con un prólogo del General Ramón Salas Larrazabal), Ediciones Pomares-Corredor, S.A. Barcelona-1994.

Difícil es, por no decir difícilísimo hacer un juicio de valor sobre la ingente obra del Dr. José M.^o Massons. En un capítulo de la Historia de España tan poco conocido y menos comentado, el Dr. Massons ha tenido que buscar la mayor parte de los datos informativos que presenta en las fuentes directas, sin posibles intermediarios: Archivo Nacional de Simancas, Archivo General Militar de Segovia, Archivos privados Universidades, Gaceta de Sanidad Militar, Escalafón Graí. del Cuerpo de Sanidad Militar, etc. Aparte, claro está, de la consulta de toda la bibliografía existente, ya se trate de la escasa literatura relacionada como de toda la abundante sobre la guerra, la milicia y la sanidad independientemente.

Esta ingente, ya lo hemos dicho, labor ha sido expuesta en excelente estilo literario por el Dr. Massons en cuatro volúmenes de más de quinientas páginas cada uno. Una obra de consulta que no puede faltar en ninguna biblioteca médica que se precie y que prestará en cualquier momento valiosa información a todo médico que medite o piense sobre la medicina y su evolución en tiempos de guerra, en tiempos de paz o simplemente en cualquier momento.

Imposible analizar en detalle las nueve partes en que se separa el contenido de la obra. Las mencionaremos

como ilustración, quizá la mejor, del valor informativo que contiene: 1) La Antigüedad y la Edad Media, 2) Los Austrias, 3) El Siglo XVIII, 4) El Siglo XIX, 5) El Siglo XX, 6) Organización de la Sanidad Militar, 8) Las Recompensas y 9) Miscelánea complementaria. Como se ve la disposición de las materias está rigurosamente sistematizada; por una parte se estudia la evolución cronológica y por otra la evolución estructural, desde los uniformes a las recompensas; desde los colaboradores hasta el estudio de la enfermedad que afectaban al soldado, venéreas, frecuentes, etc.; desde los haberes a los derechos pasivos, etc. No hay punto que no haya considerado el Dr. Massons en su monumental obra.

Aparte del valor consultivo, la obra ofrece una lectura agradable y de sumo interés. Quisiéramos destacar algún capítulo en especial pero la verdad es que lo son todos. Por una parte los capítulos esencialmente quirúrgicos son sumamente aleccionadores y nos enseñan la evolución de las ideas, como es por ejemplo el de la evolución del tratamiento de las heridas o el de la lucha contra las enfermedades infecciosas. Otros de índole puramente sanitaria nos enseñan la organización de la Sanidad Militar a través del tiempo o la contribución de los "colaboradores". Órdenes caritativas, la Mujer en la Sanidad Militar, etc. Otros detalles curiosos, aunque también importantes, como los haberes a través del tiempo, los ascensos y condecoraciones son tratados igualmente con todo detalle.

La época de los Reyes Católicos y de

los Austria es de lo más interesante, tanto por la trascendencia del cambio y modernización de las costumbres en pleno Renacimiento como por los detalles con que está estudiado este interesante período histórico.

Por último merece especial atención la indudablemente original historia de la Sanidad en el Siglo XX con la relación personalísima de la Medicina y sus progresos durante nuestra guerra civil (1936-39) vivida directamente en campaña y rigiendo también directamente Hospitales de guerra. Las enseñanzas que se encuentran en sus verdaderas y reales experiencias son del mayor valor histórico.

Una obra en fin que marca un hito en la Historia de la Sanidad y que quedará como referencia obligada a todo aquel que quiera tratar o estudiar tan interesante tema.

FRANCISCO G. VALDECASAS

El pensamiento de Sócrates y el psicoanálisis de Freud, por Rogeli Armengol. "Temas de Salud Mental" Ed. Paidós, 1994. Coedición: Fundación Vidal i Barraquer.

Este notable libro es la traducción castellana y puesta al día de la tesis doctoral que, sobre este mismo tema, mereció en su presentación la calificación "Summa cum laude". En él, su autor se propone discernir los principios epistemológicos y metodológicos del

pensamiento de Sócrates, para con su poderosa racionalidad hacer la crítica de Freud. Conocer más y mejor los problemas teóricos y metodológicos que plantea la cura psicoterápica en general, y en particular la psico-analítica, a la luz de la viveza y longeva experiencia de Sócrates y sus notables contemporáneos, como Demócrito, Platón, Hipócrates, Empédocles y los grandes trágicos Eurípides y Sófocles.

La lectura de todos estos grandes antiguos la considera el autor como una purga de la corriente de superficialidad e ignorancia que nos lleva a creer que sabemos la filosofía socrática, a través de Platón, y la poesía de los trágicos sin haberlos leído nunca realmente. Lo que conduce al vano trabajo que, según Demócrito, supone querer hacer entrar en razón a quien ya se figura estar en posesión de ella. Huyendo de la erudición —que no hay que confundir con la sabiduría— en cada tragedia se puede hallar una brillante historia clínica y mucho más todavía, porque los grandes trágicos no tratan sólo de describir un conflicto, sino también de comprender el funcionamiento psíquico humano, gracias a la maestría con que aquellos grandes poetas, eminentes psicólogos, sabían comprender y expresar los componentes irracionales de la mente.

La lectura de las tragedias llevó al autor a la lectura de la *Poética* de Aristóteles, advirtiéndole que el pensamiento de los filósofos no se puede desestimar, en relación a los principios epistemológicos, metodológicos y a la reflexión antropológica.

En aquel siglo se desarrolló también

la sofística, el gran movimiento cultural, extremadamente crítico acerca de las raíces del comportamiento humano, que se hizo sentir en todos los ámbitos del pensamiento. Sócrates, aunque dialogante y amigo de algunos sofistas, les opuso su acerada crítica, durante toda su vida, porque la filosofía socrática se proponía el conocimiento de la verdad, mientras que los sofistas, con su erudita retórica, tenían como objetivo supremo la persuasión, aunque fuese tergiversando y ocultando el conocimiento verdadero de las cosas. Y una de la tesis de este libro es que la sofística impregna de manera natural y en diversas proporciones nuestro pensamiento científico. Habría, si se describe de una manera metafórica, una socrática y una sofística, activas, coexistentes, en el interior de nuestra mente. Estas dos corrientes epistemológicas y metodológicas, antagónicas, nos son necesarias y no nos podemos sustraer a su influencia —aunque quisiéramos. Por lo que, para nuestro mejor provecho, sería más útil saber, en todo momento, cual de las dos corrientes nos está dominando. Así, en opinión del autor, algunos de los descubrimientos de Freud sobre la clínica y la terapéutica están insertos en la corriente socrática; al mismo tiempo, algunos de sus errores teóricos se produjeron por mantener principios sofísticos que debería haber abandonado, en algún momento.

El autor considera que para este debate acerca del psicoanálisis, puede ser de gran utilidad, al lado del conocimiento de las contraposiciones filosóficas del siglo V a.C., los principios de la actual ciencia etológica. La afirmación de Konrad Lorenz "Los animales superiores tienen unos impulsos e inhibiciones asombrosamente parecidos a las re-

glas de la moral responsable", parece totalmente de acuerdo con la reminiscencia, el conocimiento innato platónico, el apriorismo kantiano y el conocimiento racional socrático. En concepto del autor, Sócrates, Demócrito y Kant, estarían de acuerdo con Lorenz. Los sofistas y Hume, probablemente, no. Freud, por su parte, en determinados momentos es socrático: cuando intenta establecer hipótesis desde el interior del hombre para explicar los principios de la represión y el superyó, y no los busca en el exterior, como solían hacerlo los sofistas. Las corrientes analíticas que se apartan de la naturaleza del hombre dejan de ser científicas y se convierten en meras opiniones (doxa), que obstruyen la adquisición del verdadero conocimiento (epistéme). Lo que ocurre en algunos momentos importantes de la obra de Freud, como en *El yo y el ello*, *Inhibición, síntoma y angustia*, *El malestar en la cultura*, o en *Esquema del psicoanálisis*.

El libro se divide en tres partes. En la primera, que lleva por título: *Sócrates y contemporáneos. El método, la actitud y el pensamiento socráticos*, se estudia el significado de palabras griegas como: (*areté, aporía, psyché, epistéme, sophrosyne* y *phrónesis*). Constituyen otros capítulos de esta primera parte: Sócrates, apuntes sobre su vida. El método mayéutico y la dialéctica, para finalizar con: El problema sobre el bien y los antecedentes del superyó. La segunda parte, *El psicoanálisis de Freud*, revisa los paralelismos socráticos de Freud y en otros capítulos, nos encontramos con los temas: El método psicoanalítico. El Freud socrático y el Freud sofístico. La actuación y la cura.

En la tercera parte se desarrolla el estudio psicoanalítico de un asesino

-apodado "Medeo"- estableciendo sus correlaciones con los superyós de Edipo y Orestes. En este capítulo se considera la importancia del amor, de la venganza y del perdón, y se propone un estudio acerca del significado de *hamartía* (falta, error o culpa). Unas consideraciones finales sobre Sócrates, sobre el superyó y el mundo de los valores, y acerca de lo específico de la cura psicoanalítica, concluyen la obra.

La lectura del libro del Dr. Armergol es interesante desde sus primeras líneas hasta el final. Aporta información muy bien seleccionada, de gran amenicidad, sobre los grandes escritores griegos, para fundamentar las coincidencias y las confrontaciones entre Sócrates y Freud; expone los puntos esenciales y las diferencias que distinguen conceptualmente y metodológicamente entre la sugestión, la catarsis y el análisis; insistiendo en la actitud del terapeuta neutral, abstinento y empático, refrenando su superyó, procurando que el paciente vaya asumiendo un mayor acuerdo consigo mismo. En definitiva, recomponiendo un *setting* como ya describió Freud, "donde el paciente refiera cuanto se le ocurra, sin crítica ni selección previa... la regla fundamental del psicoanálisis".

El libro está espléndidamente prologado por la Profesora Eulalia Vintró, catedrática de Filología Griega de la Universidad de Barcelona.

A.G.S.

Academia Nacional de Medicina de México (1864-1994). 130 años al servicio de la sanidad.

Publicación conmemorativa del 130 Aniversario de la vida académica de esta ilustre Corporación con ilustraciones de su vida histórica. La portada está decorada con la imagen del Esculapio de Ampurias. En el reverso se lee "Estatua de Esculapio, divinidad tutelar de la Medicina donada el 30 de Abril de 1993 por la Real Academia de Medicina de Cataluña con la colaboración de la Diputación, el Museo Arqueológico de Barcelona y el artesano Jaime Mayas. Esta estatua sustituye a la que fue destruida por el terremoto de 1985 y es copia fiel de la que se descubrió en Ampurias al norte de Cataluña, España".

Tras una presentación actualizada del Presidente D. Carlos Campillo Serrano, se expone la estructura orgánica, una breve historia de la Academia, la relación de Miembros Honorarios entre los que figuran los españoles Santiago Ramón y Cajal y Severo Ochoa, el Programa académico, las relaciones internacionales y con las Academias de otros países entre las que figura la Real Academia de Medicina de Cataluña. El lector encontrará también información sobre Publicaciones, Monografías y revistas, etc. Una publicación informativa, pues, muy útil al médico español que siente interés especial por la actividad científico-médica de la Nación hermana.

F.G. Valdecasas

«In Memoriam»

JOSEP CASANOVAS CARNICER 1905-1994



El 6 de mayo de 1994 falleció en Barcelona nuestro estimado amigo y Muy ilustre Académico Dr. Josep CASANOVAS CARNICER, oftalmólogo eminente y distinguido catedrático de la Universidad de Barcelona. Había nacido en Barcelona el 17 de junio de 1905, como primogénito de Josep CASANOVAS MARTÍ, prestigioso médico internista barcelonés, y de Remei CARNICER, natural de La Riba (Alt Camp, Tarragona).

En su hogar compartían padres e hijos aficiones musicales y conciertos familiares, tocando el hijo mayor el violoncelo. Josep tenía además otras aficiones y aptitudes: ganó de muy joven una "Viola d'Or" en "Jocs Florals Infants" y llegaría a escribir muy bien en varios idiomas y no sólo de Medicina sino también de temas literarios, artísticos o religiosos.

Cursó sus estudios de bachillerato en el Instituto (1915-21) y los de Medicina en la Facultad de Barcelona (1921-27), con buenas notas y matrículas de honor en asignaturas básicas y clínicas. De los maestros de su promoción recordó siempre con afecto y gratitud a FERRER SOLERVICENS y también a PI SUÑER, NUBIOLA, CELIS, Joaquim TRIAS y Vicenç CARULLA.

Estudió Oftalmología en el curso 1924-25 y, vacante aún la cátedra desde 1921, eran sus profesores tan competentes que CASANOVAS sintióse atraído por la especialidad y logró plaza de alumno interno por oposición en noviembre de 1925. Aquella vocación inicial se acrecentaría tras llegar el nuevo catedrático Don Mariano SORIA, discípulo del profesor MARQUEZ en Madrid y venido de Cádiz con notorio prestigio en 1926.

Licenciado con sobresaliente en 1927, prosiguió CASANOVAS su formación en la cátedra y servicios de Oftalmología del Hospital Clínico. Muy interesado por la docencia y la investigación, fue ayudante de clases prácticas e inició en la cátedra un laboratorio de técnicas histológicas para estudiar lesiones oculares en pacientes y también en animales.

La atención a la docencia práctica y el interés por la Histopatología ocular serían no sólo episodios de su preparación sino características y preocupaciones siempre presentes en la futura labor de CASANOVAS como catedrático. En Barcelona llegaría a reunir un bien equipado laboratorio y una excelente colección de Histopatología ocular, cu-

yas preparaciones y microfotografías utilizarían e incrementarían sus discípulos y doctorandos, así como colegas de Barcelona y otras ciudades que le consultaban casos de difícil o dudosa interpretación.

Fue nombrado Profesor Ayudante de Oftalmología por concurso-oposición en 1934, con la Universidad Autónoma, y se doctoró con sobresaliente en 1935. En su tesis, sobre "Las degeneraciones cistoides y los quistes de la retina", aportó laboriosos estudios histopatológicos, unos realizados en Barcelona y otros en la Clínica Oftalmológica Universitaria que dirigía el profesor Joseph MOELLER en Viena, adonde había ido CASANOVAS en 1931, pensionado por la "Junta para ampliación de estudios".

Su estancia de año y medio en la que era entonces capital cosmopolita de la Medicina europea, sirvió a CASANOVAS para perfeccionarse en aquella Clínica del más alto nivel y también para entrar en relación con profesores, centros y sociedades de distintos países. En el futuro ya no dejaría de publicar o participar en revistas o congresos internacionales, así como en reuniones de las sociedades oftalmológicas alemana, francesa, hispano-americana e inglesas o de otros países.

Con firme vocación universitaria y tras obtener dos votos en una primera oposición a cátedra (1942), siguió CASANOVAS en colaboración con Don Mariano SORIA y, a la vez que actuaba en su cátedra y servicio de Oftalmología como Ayudante honorífico, acudía como especialista a otros servicios del Hospital Clínico y ejercía también en consulta privada.

En julio de 1948, CASANOVAS obtuvo en brillantes oposiciones la cáte-

dra de Oftalmología de la Universidad de Salamanca. Dirigió aquella cátedra y actuó en sus servicios clínico y quirúrgico de 1948 a 1955, con dedicación y eficacia admirables, que le granjearon la estimación de amigos y discípulos y dejaron allí grato recuerdo, cuya estela perduraría y se afianzaría con la incorporación de la misma Facultad de otros maestros de Barcelona tan eficientes como Alfons BALCELLS (1955-68), Agustí PUMAROLA (1958-63) y Ciril ROZMAN (1967-68).

Estando en Salamanca, el Dr. CASANOVAS obtuvo en 1951 una pensión de la "Fundación Del Amo" para trabajar un semestre en el centro que dirigía en New York Don Ramón CASTROVIEJO. Allí y con la ayuda del maestro, pudo perfeccionarse en nuevas técnicas de cirugía ocular y relacionarse con otros profesores y centros oftalmológicos americanos. Con el Dr. CASTROVIEJO, como con el Dr. ARRUGA y todos sus maestros, mantuvo siempre cordiales vínculos de gratitud y amistad.

Tras fallecer Don Mariano SORIA en marzo de 1955, CASANOVAS se trasladó por concurso a la cátedra de Barcelona en diciembre del mismo año y la dirigió como catedrático hasta su jubilación, en junio de 1975.

Su obra como catedrático en Barcelona se distinguió por la promoción y el desarrollo con plenitud y al más alto nivel de una Escuela Profesional de Oftalmología, la primera creada oficialmente en España (mayo 1962), tras promulgarse la legislación sobre especialización médica.

Sin mengua de su dedicación a los estudiantes de la asignatura, prestó especial atención a la enseñanza de postgraduados y, además de los cursos de

especialización de su Escuela, organizó y dirigió cursos de temas monográficos, en cada año los de mayor actualidad y siempre con los colaboradores más adecuados tanto de su cátedra como de otros centros. Dirigió más de veinte tesis doctorales, distinguidas con la máxima calificación o algunas con premio extraordinario, y fomentó la formación de numerosos y excelentes discípulos que demuestran y acreditan la valía del maestro.

Participó activamente en muchos congresos nacionales e internacionales, europeos o americanos, aportando múltiples comunicaciones y excelentes ponencias sobre temas importantes o de gran interés y actualidad en su día (Tracomatosis, Traumatología ocular, Afecciones retinianas, Tumores oculares, Oftalmopatías reumáticas, Criocirugía ocular, entre otros). Lejos de asumir protagonismo, le gustaba siempre hacer participar a sus discípulos.

Pendiente siempre de los progresos de su especialidad, recibía o consultaba las revistas con los avances más recientes y, deseoso de su difusión, se había comprometido a resumirlos y publicarlos en el capítulo de Oftalmología de "Síntesis Médica", serie de sucesivos volúmenes bienales, editados de 1947 a 1973 y distribuidos a los médicos y especialistas de España e Iberoamérica, para facilitarles el acceso a los avances de la Medicina y sus especialidades. Por su colaboración en "Síntesis Médica" y por sus ponencias o revisiones, en congresos y en libros o colecciones de temas monográficos, CASANOVAS fue durante muchos años portavoz puntual y eficaz para la rápida difusión de los avances oftalmológicos entre los médicos y oftalmólogos de habla hispanas.

Sus publicaciones en forma de libros, ponencias y revisiones, así como de artículos en revistas de ámbito internacional y en lenguas española, francesa, alemana o inglesa, ascienden en total a más de doscientos y no cabe aquí referirlas ni destacar siquiera las más importantes, ya que todas o casi todas eran valiosas e interesantes en su día.

Como índice de la valía e importancia de su obra, cabe recordar que fue Presidente de la Soc. Catalana d'Oftalmologia, Soc. Española de Oftalmología, Soc. Oftalmológica Hispano-Americana y European Ophthalmic Pathology Society (London), así como Vocal del Internacional Council of Ophthalmology Socio fundador del Club GONIN de Pathologie Retinienne (Lausanne) y Miembro de Honor de las Soc. Oft. Europea, Alemana, Mexicana y Venezolana.

En su discurso de ingreso en la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, el 5 de diciembre de 1965, expuso un ameno y documentado estudio sobre "La función visual normal y patológica en relación con el arte de la pintura". En su contestación, el Conde de Arruga destacó, además de los méritos del nuevo Académico, sus cualidades de bondad, sencillez y modestia, así como su conducta intachable, recto juicio y firme entereza, que le granjeaban la admiración y el afecto de cuantos le trataban.

En 1970, el Dr. CASANOVAS fue elegido miembro de la "Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina", acaso la más antigua de las tradicionales academias científicas, fundada en 1652 y confirmada por el emperador Leopold I en 1687. De ámbito germano en su origen (Alemania, Austria y Suiza) e internacional después, al ser elegibles

científicos de todo el mundo, tenía en 1993 noventa miembros de otros países y de ellos tres españoles: Severo OCHOA y LAIN ENTRALGO, de Madrid, y Josep CASANOVAS, de Barcelona.

El 17 de junio de 1994, por acuerdo municipal cuyo trámite se había iniciado poco antes de la inesperada defunción del maestro, l'Ajuntament de Barcelona le otorgó la Medalla d'Or al Mèrit Científic, en nom de la ciutat i en reconeixement a la gran tasca realitzada en la investigació i docència de l'Oftalmologia.

En el libro "Homenaje al Médico Español", publicado en 1981, el Dr. CASANOVAS escribió una bella glosa de-

dicada al Dr. ARRUGA que terminaba así: "pronunciamos con el recogimiento y emoción de un rezo: Hemos visto su estrella..."

Quiera Dios que la estrella aquí vislumbrada brille como aquélla en el firmamento de las grandes estrellas.

Descansi en pau l'estimat amic i Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Josep CASANOVAS CARNICER, i rebin el sentit condol de la nostra Corporació la seva vídua D^a Maria LA ROSA, els fills Oriol, Romà i Anna, altres parents i el seu nebot Dr. Josep M^a FORCADA a qui ajudava en celebracions de Missa a la Reial Acadèmia.

Santiago Vidal Sivilla

«In Memoriam»

ENRIC MIRALBELL I ANDREU 1924-1994

El 23 de juny del 1994 morí a Barcelona el Dr. Enric MIRALBELL i ANDREU, Acadèmic Corresponent de la nostra Corporació i prestigiós metge pediatra barceloní. Havia nascut l'onze de març del 1924, en un ambient familiar que el predisposaria d'antuvi a estudiar Medicina, ja que el pare era metge pediatra i tenia un oncle també pediatra i molt conegut a Barcelona.

Cursà Medicina a la nostra Facultat (1941-47) amb notes d'excel·lent i algunes matrícules d'honor. En els primers anys actuà d'alumne intern a la càtedra de Fisiologia i practicà Microbiologia a

l'Institut Biològic de Sarrià. Després obtingué plaça d'alumne intern per concurs-oposició a la càtedra de Pediatria dirigida pel professor Rafael RAMOS, on desenvoluparia i perfeccionaria la formació i preparació ja iniciades al costat del pare i de l'oncle. Fou metge ajudant i col·laborador d'aquella càtedra uns deu anys, fins el 1956.

Llicenciat amb nota d'excel·lent l'any 1947, cursà a Madrid les assignatures del doctorat i aconseguí tot seguit el títol de metge puericultor (1949). Després d'entrar per oposició al servei de l'Ajuntament de Barcelona (1950) ob-

científicos de todo el mundo, tenía en 1993 noventa miembros de otros países y de ellos tres españoles: Severo OCHOA y LAIN ENTRALGO, de Madrid, y Josep CASANOVAS, de Barcelona.

El 17 de junio de 1994, por acuerdo municipal cuyo trámite se había iniciado poco antes de la inesperada defunción del maestro, l'Ajuntament de Barcelona le otorgó la Medalla d'Or al Mèrit Científic, en nom de la ciutat i en reconeixement a la gran tasca realitzada en la investigació i docència de l'Oftalmologia.

En el libro "Homenaje al Médico Español", publicado en 1981, el Dr. CASANOVAS escribió una bella glosa de-

dicada al Dr. ARRUGA que terminaba así: "pronunciamos con el recogimiento y emoción de un rezo: Hemos visto su estrella..."

Quiera Dios que la estrella aquí vislumbrada brille como aquélla en el firmamento de las grandes estrellas.

Descansi en pau l'estimat amic i Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Josep CASANOVAS CARNICER, i rebin el sentit condol de la nostra Corporació la seva vídua D^a Maria LA ROSA, els fills Oriol, Romà i Anna, altres parents i el seu nebot Dr. Josep M^a FORCADA a qui ajudava en celebracions de Missa a la Reial Acadèmia.

Santiago Vidal Sivilla

«In Memoriam»

ENRIC MIRALBELL I ANDREU 1924-1994

El 23 de juny del 1994 morí a Barcelona el Dr. Enric MIRALBELL i ANDREU, Acadèmic Corresponent de la nostra Corporació i prestigiós metge pediatra barceloní. Havia nascut l'onze de març del 1924, en un ambient familiar que el predisposaria d'antuvi a estudiar Medicina, ja que el pare era metge pediatra i tenia un oncle també pediatra i molt conegut a Barcelona.

Cursà Medicina a la nostra Facultat (1941-47) amb notes d'excel·lent i algunes matrícules d'honor. En els primers anys actuà d'alumne intern a la càtedra de Fisiologia i practicà Microbiologia a

l'Institut Biològic de Sarrià. Després obtingué plaça d'alumne intern per concurs-oposició a la càtedra de Pediatria dirigida pel professor Rafael RAMOS, on desenvoluparia i perfeccionaria la formació i preparació ja iniciades al costat del pare i de l'oncle. Fou metge ajudant i col·laborador d'aquella càtedra uns deu anys, fins el 1956.

Llicenciat amb nota d'excel·lent l'any 1947, cursà a Madrid les assignatures del doctorat i aconseguí tot seguit el títol de metge puericultor (1949). Després d'entrar per oposició al servei de l'Ajuntament de Barcelona (1950) ob-

tingué plaça de metge de dispensari (1935) i més tard de metge pediatra (1956).

L'any 1956 deixà el Servei de Pediatria de l'Hospital Clínic a fi de crear i dirigir el Sanatori Infantil Antituberculosos de la Immaculada, i el 1958 fundà amb altres col·legues la Clínica Pediàtrica TEKNON, primer centre infantil privat del nostre país. L'any 1961 fou nomenat Director del Hospital del Niño Dios, un dels primers centres públics dedicats als infants subnormals, deixant llavors la direcció del Sanatori de la Immaculada. A finals del mateix any seria nomenat Delegat dels Serveis de Sanitat i Assistència Social de l'Ajuntament de Barcelona.

A partir del 1962 i durant bastants anys, la seva tasca principal fou la desenvolupada a l'Ajuntament de Barcelona com a Delegat dels Serveis de Sanitat i Assistència Social. Nomenat a més Vocal de la Comisión de Sanidad y Asistencia Social del I Plan de Desarrollo Economico (1962), li atorgaren després la Encomienda de la Orden Civil de Sanidad (1966) i més tard la Gran Cruz de la mateixa Orden (1970).

Fou elegit Membre Corresponent de la nostra Reial Acadèmia de Medicina l'any 1959 i quedaria incorporat a la quarta Secció (Higiene i Medicina Social), havent presentat interessants comunicacions acadèmiques (Estudi sobre la hiperèrgia, Síndrome de l'estridor

congenit, entre altres).

Havia presentat també nombroses i valuoses comunicacions a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, a la Societat Catalana de Biologia i a moltes altres societats o congressos nacionals i internacionals.

A més de treballs científics en revistes importants, havia publicat també gran nombre d'articles de divulgació pediàtrica o demogràfica, en algun llibre i en diversos periòdics o altres mitjans de comunicació.

Treballador incansable i pare de catorze fills als que junt amb la seva muller ajudava tan com podia, trobà encara temps per a preparar una laboriosa tesi doctoral sobre "Valores de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM en el niño normal durante los primeros 18 meses de vida", que dirigia el Dr. Jordi GRAS RIERA amb el seu habitual rigor científic. Després de treballar-hi llarg temps i quan podia, l'acabà i presentà l'any 1971, aconseguint del Tribunal de la Facultat de Medicina de Barcelona la qualificació màxima d'Excel·lent cum laude.

Descansi en pau l'estimat amic i molt digne Acadèmic Dr. Enric MIRALBELL i ANDREU, i rebin el sentit condol de la nostra Corporació la seva vídua D^a Teresa GUERIN i tots els seus fills i germans.

Santiago Vidal Sivilla

OBITUARI

Durant l'any 1994 moriren després dels ja recordats altres dos Acadèmics Numeraris, el Dr. Pere PLANAS CASANOVAS el 31 de juliol (just 5 dies després de morir la seva muller) i el Dr. Josep M^a VILASECA SABATER el 21 de desembre. Seran recordats pròximament en la Revista de la R.A.M.C.

Han mort també durant 1994 i després del suara recordat altres dos Acadèmics Corresponents, el Dr. Josep M^a MATEU ARAGONES el 4 de juliol i el Dr. Josep A. RODRIGUEZ SORIANO el 27 d'agost. També seran recordats pròximament en la nostra Revista.

tingué plaça de metge de dispensari (1935) i més tard de metge pediatra (1956).

L'any 1956 deixà el Servei de Pediatria de l'Hospital Clínic a fi de crear i dirigir el Sanatori Infantil Antituberculosos de la Immaculada, i el 1958 fundà amb altres col·legues la Clínica Pediàtrica TEKNON, primer centre infantil privat del nostre país. L'any 1961 fou nomenat Director del Hospital del Niño Dios, un dels primers centres públics dedicats als infants subnormals, deixant llavors la direcció del Sanatori de la Immaculada. A finals del mateix any seria nomenat Delegat dels Serveis de Sanitat i Assistència Social de l'Ajuntament de Barcelona.

A partir del 1962 i durant bastants anys, la seva tasca principal fou la desenvolupada a l'Ajuntament de Barcelona com a Delegat dels Serveis de Sanitat i Assistència Social. Nomenat a més Vocal de la Comisión de Sanidad y Asistencia Social del I Plan de Desarrollo Economico (1962), li atorgaren després la Encomienda de la Orden Civil de Sanidad (1966) i més tard la Gran Cruz de la mateixa Orden (1970).

Fou elegit Membre Correspondent de la nostra Reial Acadèmia de Medicina l'any 1959 i quedaria incorporat a la quarta Secció (Higiene i Medicina Social), havent presentat interessants comunicacions acadèmiques (Estudi sobre la hiperèrgia, Síndrome de l'estridor

congenit, entre altres).

Havia presentat també nombroses i valuoses comunicacions a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, a la Societat Catalana de Biologia i a moltes altres societats o congressos nacionals i internacionals.

A més de treballs científics en revistes importants, havia publicat també gran nombre d'articles de divulgació pediàtrica o demogràfica, en algun llibre i en diversos periòdics o altres mitjans de comunicació.

Treballador incansable i pare de catorze fills als que junt amb la seva muller ajudava tan com podia, trobà encara temps per a preparar una laboriosa tesi doctoral sobre "Valores de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM en el niño normal durante los primeros 18 meses de vida", que dirigia el Dr. Jordi GRAS RIERA amb el seu habitual rigor científic. Després de treballar-hi llarg temps i quan podia, l'acabà i presentà l'any 1971, aconseguint del Tribunal de la Facultat de Medicina de Barcelona la qualificació màxima d'Excel·lent cum laude.

Descansi en pau l'estimat amic i molt digne Acadèmic Dr. Enric MIRALBELL i ANDREU, i rebin el sentit condol de la nostra Corporació la seva vídua D^a Teresa GUERIN i tots els seus fills i germans.

Santiago Vidal Sivilla

OBITUARI

Durant l'any 1994 moriren després dels ja recordats altres dos Acadèmics Numeraris, el Dr. Pere PLANAS CASANOVAS el 31 de juliol (just 5 dies després de morir la seva muller) i el Dr. Josep M^a VILASECA SABATER el 21 de desembre. Seran recordats pròximament en la Revista de la R.A.M.C.

Han mort també durant 1994 i després del suara recordat altres dos Acadèmics Correspondents, el Dr. Josep M^a MATEU ARAGONES el 4 de juliol i el Dr. Josep A. RODRIGUEZ SORIANO el 27 d'agost. També seran recordats pròximament en la nostra Revista.

MEMBRES PATROCINADORS DE LA REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

COMISSIÓ INTERDEPARTAMENTAL DE RECERCA
I INNOVACIÓ TECNOLÒGICA (C.I.R.I.T.)
GENERALITAT DE CATALUNYA

CAIXA D'ESTALVIS I PENSIONS DE BARCELONA

LABORATORIOS ALMIRALL

QUIMICA FARMACEUTICA BAYER

LABORATORIOS BOEHRINGER INGELHEIM

LABORATORIOS CIBA-GEIGY

LABORATORIOS ESTEVE

LABORATORIOS FERRER

LABORATORIOS MERCK-IGODA

LABORATORIOS NOVAG

LABORATORIOS ORDESA

LABORATORIOS URIACH

LABORATORIOS VITA

ÍNDIX

ARTICLES

SOLVENTACIÓ D'UNA LIMITACIÓ TÈCNICA DE LA CITOGENÈTICA, MITJANÇANT L'ÚS DEL MICROONES. F. Solé Ristol	131
--	-----

ORIGINALS

PSIQUIATRIA Y FARMACOLOGÍA. F. García Valdecasas	133
LOS DIFÍCILES COMIENZOS DEL REAL COLEGIO DE CIRUGÍA DE MÉXICO. J.M. Massons	147
PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO. C. Campillo Serrano	151
LES PROTÈINÚRIES: IMPORTÀNCIA EN L'AVAUACIÓ DE LA FUNCIÓ RENAL. J. Riera Masgrau y R.M. Ras Monleon	159

CARTES AL DIRECTOR

F. García Valdecasas	177
----------------------------	-----

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

LA INFORMÁTICA CELULAR	179
LLIBRES REBUTS	184

"IN MEMORIAM"

JOSEP CASANOVAS CARNICER	188
ENRIC MIRALBELL I ANDREU	191
OBITUARI	192