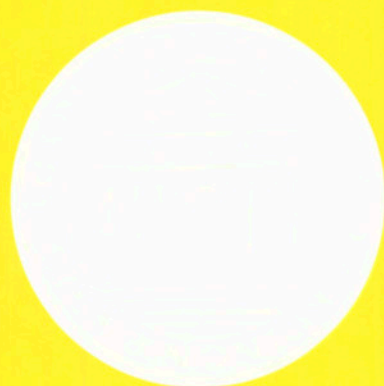


revista de la  
REIAL ACADÈMIA  
DE MEDICINA  
DE CATALUNYA



VOLUM 10 - N.º 2 - MAIG/AGOST - 1995

# NORMES PER A L'ADMISSIÓ DE TREBALLS

1. Els originals, mecanografiats a doble espai, seran en català, castellà o castellà amb l'extensió de la Revista per triplicat. Deberan figurar els noms i cognoms dels autors, el centre i l'adreça de treball, i l'adreça postal pertinent.

2. Segons el contingut, els treballs admesos es publicaran en alguna de les seccions següents: Artículos, Originals de Investigación y Cartas al Director. En la secció d'Artículos es publicaran les conferències magistrals i els treballs d'interès científic general. Originals de Investigación són els treballs concisos, notabils per a novetat, Cartas al Director, són breus comunicacions científiques o primícies de resultats.

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

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

5. Figures i taules. Se admetran les necessàries però se comptarà en espai en funció de la totalitat del treball. Els pesos de figures se situaran apartats i amb identificació per a cada una.

6. Les paraules «clau» del títol, per a ajudar dels temes de cerques, se seleccionaran i constataran situades al final del text.

# NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS

1. Los originales, mecanografiados a doble espacio, y sus comentarios, se remitirán a la Redacción de la Revista por triplicado. Deberán figurar los nombres y apellidos de los autores, el centro o lugar de trabajo y la dirección postal pertinente.

2. Según el contenido, los trabajos admitidos se publicarán en alguna de las siguientes secciones: Artículos, Originales de Investigación y Cartas al Director. En la sección de Artículos se publicarán las conferencias magistrales o los trabajos de interés científico general. Originales de Investigación son los trabajos concisos, notables por su interés y novedad. Cartas al Director, son breves comunicaciones científicas o primicias de resultados.

3. Los Artículos podrán tener una extensión máxima de 16 folios DIN A4 a doble espacio e incluirán un resumen en el idioma original y su traducción al inglés. La bibliografía se citará con el siguiente orden: autor o autores, apellidos e iniciales de nombres, título del trabajo, nombre de la revista, volumen, páginas inicial y final y año de publicación.

4. Los Originales de Investigación estarán redactados en catalán o castellano, tendrán una extensión máxima de 16 folios DIN A4 a doble espacio y comprenderán los siguientes apartados: A) Introducción; B) Material y Métodos; C) Resultados; D) Discusión y conclusiones. Se incluirá un resumen en el idioma original y su traducción al inglés.

5. Figuras y Tablas. Se admitirán las necesarias pero se contará en espacio en función de la totalidad de trabajo. Los pesos de figuras se escribirán aparte y con identificación bien clara.

6. Las palabras «clave» del título, para ayuda de los temas de datos, se seleccionarán y constatarán situadas al final del texto.

# REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM DESÈ - N.º 2

SEGÓN QUATRIMESTRE, 1995

## JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA:

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

## CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA:

<b>DIRECTOR:</b>	Francisco García de Valdecasas i Santamaría
<b>SUB-DIRECTOR:</b>	Santiago Vidal i Sivilla
<b>SECRETARI:</b>	Francisco Climent i Montoliu
<b>CONSELLERS:</b>	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

# INTERACCIONES ENTRE TÓXICOS, INFLUENCIA DEL ESTRÉS MATERNO SOBRE LA TOXICIDAD EMBRIOFETAL DE SUSTANCIAS TERATOGENICAS

Domingo J.L. (\*), Colomina M.T. (\*\*), Corbella J. (\*\*\*)

(\*) Laboratori de Toxicologia i Bioquímica. Facultat de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. San Llorenç 21, 43201 Reus.

(\*\*) Unitat de Psicobiologia. Facultat de Psicologia. Universitat Rovira i Virgili. 43001 Tarragona.

(\*\*\*) UER Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona.

### INTRODUCCIÓN

En toxicología, una importante cuestión a considerar tanto desde un punto de vista ocupacional como medioambiental, es la posible aparición de efectos tóxicos inusuales debidos a la interacción entre dos o más xenobióticos a niveles de los mismos que individualmente no serían considerados de especial riesgo (Mehendale, 1994).

Se entiende como interacción tóxica la modificación cualitativa o cuantitativa de la toxicidad de una sustancia por acción de otra; proceso que tiene lugar principalmente en el organismo animal después de la fase de exposición (Krishnan y Brodeur, 1994). Como resultado de la interacción, la respuesta tóxica puede ser superior o inferior a la simple adición de efectos, aunque obviamente, es el primer caso el que toxicológicamente presenta un mayor interés.

En general, estas interacciones pueden ser básicamente de tres tipos: sinérgicas, potenciadoras o antagonistas. Se entiende por efecto aditivo cuando el

resultado de la combinación de dos agentes tóxicos es igual a la suma de sus efectos individuales (ejemplo:  $3+7=10$ ; en este caso no puede hablarse propiamente de interacción). El sinergismo se presenta cuando el efecto de la exposición a dos agentes es mayor que los efectos de cada uno de ellos considerados de forma individual (ejemplo:  $3+7=30$ ). Por su parte, la potenciación tiene lugar cuando un agente no provoca efectos tóxicos sobre un determinado órgano, pero si la exposición se produce conjuntamente con una sustancia tóxica, la toxicidad de esta última se ve entonces incrementada significativamente (ejemplo:  $0+3=9$ ). Finalmente, el antagonismo se produce cuando la acción concurrente de dos agentes resulta menor que la toxicidad de cada uno de ellos considerados individualmente (ejemplo:  $3+7=2$ ) (Nelson, 1994).

La toxicidad interactiva resultante de la exposición a mezclas o combinaciones de sustancias químicas, es una con-

secuencia de la alteración de la toxicocinética y/o toxicodinámica de una sustancia por la acción de una segunda. La interferencia a nivel cinético supone una modulación de la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de un producto por efecto de otro agente. A su vez, la interferencia a nivel toxicodinámico supondría la competencia entre dos sustancias por enlazar al órgano blanco, o bien una alteración por parte de una de ellas de la susceptibilidad de las células blanco para con los efectos de una segunda sustancia tóxica (Krishnan y Brodeur, 1994).

Pese al hecho de que la población raramente se halla expuesta a la acción de un único agente o producto tóxico, y pese a la importancia que suponen las potenciales interacciones entre tóxicos, la inmensa mayoría de investigaciones toxicológicas han venido centrándose en la evaluación de efectos de un único agente. A este respecto, la revisión de los artículos publicados en la presente década en revistas de amplio prestigio y difusión como *Toxicology and Applied Pharmacology*, *Fundamental and Applied Toxicology* (órganos oficiales de la Society of Toxicology, USA), o *Archives of Toxicology* (órgano oficial de EUROTOX), muestran que alrededor del 95% de los mismos se refieren a un sólo agente, o en todo caso a los efectos del pretratamiento o preexposición a una sustancia sobre la toxicidad de una segunda (similar a estudios de mezclas binarias).

No obstante, existen actualmente un buen número de evidencias, bien obtenidas experimentalmente o bien a través de investigaciones epidemiológicas, que revelan la existencia de interaccio-

nes supra- e infraaditivas entre diversos agentes químicos. Así por ejemplo, diversos estudios llevados a cabo con animales de laboratorio han sugerido la presencia de ambos tipos de interacción entre contaminantes atmosféricos gaseosos, situaciones las cuales pueden darse también en humanos. Interesantes son asimismo las interacciones (supra- e infraaditivas) entre pesticidas, ya que la población ingiere alimentos potencialmente contaminados con uno o varios de estos productos. Al mismo tiempo, los trabajadores ocupados en la fabricación y comercialización de pesticidas, y los agricultores que los manipulan y emplean son también importantes grupos de población potencialmente expuestos a más de un pesticida.

Las interacciones se presentan también entre metales y metaloides. Algunas de ellas son bien conocidas como la protección frente a la toxicidad del mercurio inducida por el selenio (Parizek et al., 1971, Ganther, 1978), o el déficit de hierro asociado con el grado de severidad de las intoxicaciones por plomo (Ragan, 1977, Flanagan et al., 1979, Sullivan y Reummler, 1987). A este respecto, hay que tener en cuenta que con metales y metaloides las interacciones tóxicas se producen en ambos extremos de la exposición tisular: déficit y exceso, lo cual es consecuencia de que diversos elementos son requeridos para una amplia gama de procesos fisiológicos.

Asimismo, estudios de exposiciones ocupacionales, o llevados a cabo con voluntarios, han mostrado la presencia de interacciones metabólicas inhibitorias caracterizadas por la producción y excreción reducida de metabolitos, o

bien concentraciones incrementadas de los agentes químicos en mezcla o combinación en sangre y aire expirado. Estas interacciones se supone que son causa de una supraactividad con respecto a las toxicidades individuales de los agentes. Concretamente, el isopropanol fue el probable potenciador de la toxicidad hepatorenal del  $\text{CCl}_4$  en dos accidentes industriales ocurridos en décadas pasadas (Folland et al., 1976, Deng et al., 1987). Otras posibles interacciones entre disolventes son las del tricloroetileno y el 1,1,1-tricloroetano, la del benceno y tolueno, la del xileno y tolueno, y la del m-xileno e isobutanol (Angerer y Lehnert, 1979, Inoue et al. 1988a, b, Tardif et al., 1991).

## **TOXICOLOGÍA Y ESTRÉS**

Aparte de las diversas interacciones entre tóxicos ya mencionadas, una serie de variables o factores independientes pueden afectar a su vez a la toxicidad individual de una determinada sustancia. Entre estos factores se incluyen la dieta, los hábitos personales (tabaco, alcohol), ciertas enfermedades, la edad, cambios sociales, condiciones ambientales, etc. Al mismo tiempo, un posible factor a tener muy en cuenta es la incidencia del estrés, entendido como una respuesta altamente individualizada de un organismo frente a una serie de retos externos e internos, los cuales el individuo no puede controlar o puede hacerlo solamente con un mayor o menor grado de dificultad (Vogel, 1993). Los siguientes serían algunos ejemplos de como el estrés puede afectar a los mecanismos cinéticos y dinámicos de las sustancias químicas.

En situaciones estresantes han sido

observados determinados cambios en la motilidad y secreción gastrointestinal, los cuales pueden modificar la estabilidad y absorción de un producto, mientras que las alteraciones detectadas en estas situaciones en el flujo sanguíneo (acompañadas de vasoconstricción en algunos tejidos y de vasodilatación en otros) afectan a la distribución de una sustancia, su metabolismo hepático, su excreción renal, y su movimiento hacia determinados órganos blanco (Vogel, 1993). En un estudio llevado a cabo con ratas expuestas a diferentes condiciones estresantes tales como aislamiento, ruido, o privación de agua, se observó un deterioro de hasta un 40% en el metabolismo oxidante de ciertos xenobióticos (Pollard et al., 1991). Así pues, el estrés puede alterar diversos parámetros farmacocinéticos de un producto químico, lo cual a su vez conduciría a una modificación significativa de su toxicidad.

Por otra parte, durante situaciones estresantes se producen cambios bioquímicos que modulan las acciones tóxicas de un xenobiótico. En este sentido, ha sido demostrado que los incrementos en los niveles de catecolaminas plasmáticas inducidos por el estrés pueden afectar al metabolismo y a la proliferación de ciertas células, alterando su vulnerabilidad frente a la acción de determinadas sustancias (Kristoffer et al., 1987). A su vez, el daño cardíaco ocasionado por el fármaco simpaticomimético isoprotetenol se ve incrementado por la acción del estrés, ya que en este caso el corazón se ve expuesto no sólo a este producto sino también a unos niveles elevados de adrenalina (Vogel, 1993). En general, el

estrés puede afectar de forma muy significativa el metabolismo celular y el sistema inmunológico, lo cual puede suponer la modificación de las acciones tóxicas de una sustancia química concreta.

Las sustancias químicas o sus metabolitos, interaccionan eventualmente con receptores específicos en los órgano blanco para producir sus efectos tóxicos. El estrés es capaz de alterar la afinidad y/o el número de algunos de estos centros enlazantes. Así por ejemplo, la afinidad del etanol, la cual es bastante elevada para los receptores opioides en animales en situación de reposo, se ve considerablemente reducida durante los períodos o situaciones de estrés, probablemente a causa de los cambios estructurales que éste induce (Przeweocka y Lason, 1990).

Al mismo tiempo, el estrés puede también influir sobre el modo de vida y los hábitos individuales, de tal forma que estas modificaciones afectan a su vez al comportamiento de los xenobióticos (Vogel, 1993). Los cambios que el estrés induce en un organismo animal pueden llegar a ser incluso de carácter permanente, si el estrés es experimentado en el útero o bien en las etapas iniciales del ciclo vital. A este aspecto concreto está dedicado el resto del presente artículo.

### **POTENCIAL EMBRIOFETOTÓXICO DEL ESTRÉS**

En diversas investigaciones ha sido observado que durante el embarazo, el estrés produce importantes alteraciones fisiológicas (Scialli, 1988). En el caso de humanos, en un buen número de los estudios llevados a cabo han sido utili-

zados tests psicológicos a fin de determinar los niveles de estrés. Los resultados indican que una ansiedad severa podría estar asociada con un aumento en el número de partos prematuros, con un menor peso en el neonato, y probablemente otras alteraciones de diversa índole. La ansiedad severa está también asociada con otros factores que influyen sobre la gestación, tales como el hábito de fumar, una pobre nutrición, o un bajo estatus socioeconómico, entre otros (Shaw et al., 1970, Gorsuch y Key, 1974, Scialli, 1988).

En contraste con los resultados de estos estudios epidemiológicos, las investigaciones con animales de laboratorio presentan datos mucho más concretos, aunque en ocasiones también más controvertidos (Morishima et al., 1978, Scialli, 1988). Las formas de inducir estrés en estos animales son muy diversas. Una de las más conocidas es el propio e inevitable manejo que se produce durante la investigación. Werboff et al. (1968) describieron un incremento en el tamaño de las camadas, una menor duración del embarazo, y un descenso del peso de las crías, en ratas manipuladas dos veces al día durante 5 minutos a lo largo de toda la gestación.

El aislamiento de los animales es otro importante factor interesante (Wiberg y Grice, 1963, Baer 1971, Horie et al., 1991). Los efectos del aislamiento en ratas y ratones conllevan alteraciones en el comportamiento, en el consumo de alimento y bebida, y en el incremento de peso. Aparecen asimismo trastornos hematológicos, cambios de naturaleza endocrina, y diferencias en los pesos de los órganos, efectos también observados durante el embarazo.

Recientemente hemos procedido a evaluar la influencia del habitat de los animales gestantes sobre los resultados de esta gestación. Ratas Sprague-Dawley fueron ubicadas individualmente a lo largo de toda la gestación bien en jaulas convencionales de Makrolon, bien en jaulas de plástico (Tecniplast) para estudios de metabolismo. Las ratas ubicadas en las jaulas metabólicas mostraron un menor consumo de comida y un menor incremento de peso; observándose asimismo un moderado incremento en el número total de defectos esqueléticos en los fetos de estos animales (Bosque et al., 1994). Estos resultados llevaron a la conclusión de que las jaulas metabólicas no debían ser usadas durante las investigaciones de xenobióticos desarrolladas durante los períodos de gestación.

Aunque no relacionado directamente con el embarazo pero sí con el acondicionamiento de los animales, quisiéramos destacar por su espectacularidad los resultados de dos estudios. Damon et al. (1986) mostraron que la  $DL_{50}$  (21 días) del uranio en ratas ubicadas en jaulas de metabolismo fue de 6 mg U/kg, mientras que si las ratas eran previamente aclimatadas durante tres semanas a estas mismas jaulas, la  $DL_{50}$  era de 360 mg U/kg; es decir una toxicidad aguda 60 veces inferior. Por su parte, Haseman et al. (1994) hallaron una alta incidencia de tumores hepáticos y probablemente también de neoplasias pulmonares en ratones ubicados individualmente, comparativamente con los dispuestos en grupos. Ambos estudios muestran bien claramente la importancia de evaluar los efectos del acondicionamiento de los animales dadas las di-

versas situaciones de estrés que éste conlleva, y en consecuencia por las posibles alteraciones de resultados que en investigaciones toxicológicas puedan producirse.

El ruido es probablemente también una forma de estrés importante que afecta a los animales gestantes. Sin embargo, aunque algunos estudios han implicado al ruido como un potencial agente teratogénico, los resultados globales resultan más bien controvertidos en cuanto a su interpretación (Kimmel et al., 1976, Nawrot et al., 1980, Cook et al., 1982, Murata et al., 1993); lo cual sucede también con los estímulos audiovisuales como inductores de estrés (Geber, 1966).

Por su parte, la hipertermia es también conocida como inductora de anomalías fetales durante los estados críticos de la gestación. En animales de laboratorio, el tipo y la gravedad de los defectos observados dependen de la especie, del estado de desarrollo, así como de la dosis efectiva de calor recibida (Edwards, 1986, Warkany, 1986, Hande y Veena, 1993). En un reciente estudio, la exposición al calor de ratas en el día 10 de gestación provocó un importante espectro de malformaciones esqueléticas, el cual pudo ser detectado con incrementos relativamente pequeños (2-3 °C) en la temperatura corporal de los animales (Kimmel et al., 1993).

En humanos, ha sido descrita la aparición de microoftalmia en niños cuyas madres sufrieron un episodio febril durante el quinto mes de gestación (Fraser y Skelton, 1978, Spraggett y Fraser, 1982). En consecuencia, la hipertermia bien directamente, o bien como una forma de estrés materno, debe ser teni-

da en cuenta en aquellos estudios toxicológicos llevados a cabo durante la gestación.

Por último, un modelo de singular interés y utilidad como inductor de estrés experimental es la inmovilización del animal ("restraint") (Beyer y Chernoff 1986, Chernoff et al., 1989, Rasco y Hood, 1994a, Miller y Chernoff, 1995). En la mayoría de estudios con ratas no se han observado efectos significativos sobre los pesos materno y fetal, sobre la mortalidad, o sobre el número de implantaciones totales, ni tampoco se han descrito anomalías esqueléticas significativas durante los períodos de estrés por inmovilización (Chernoff et al., 1987, 1988). No obstante, en estudios previos llevados a cabo también con ratas, Euker y Riegler (1973) mostraron un incremento significativo de pérdidas fetales. Asimismo, ha sido descrita la presencia de paladar hendido, costillas fundidas y supernumerarias, y encefalocelos en ratones (Barlow et al., 1975, Beyer and Chernoff, 1986), por lo que esta especie parece ser mucho más sensible a los efectos del estrés por inmovilización.

### **ESTRÉS MATERNO Y TOXICIDAD EMBRIOFETAL**

El estrés materno durante la gestación, inducido por estímulos audiovisuales, ruido, calor, inmovilización ("restraint"), etc., es capaz de afectar de forma adversa el normal desarrollo embriofetal. Por otra parte, al investigar las interacciones entre el estrés materno y la teratogenicidad de determinados agentes químicos, ha sido observado que esta última puede verse significativamente incrementada por la acción

del estrés materno. Así, fetos de ratas sometidas a "restraint" y expuestas a dosis teratogénicas de vitamina A mostraron un incremento en el tipo de malformaciones asociadas únicamente con la administración de vitamina A (Hartel y Hartel, 1960). Sin embargo, un incremento similar no pudo ser detectado cuando en el mismo estudio el estrés fue audiovisual en lugar de por inmovilización de los animales. Por su parte, Goldman y Yakovac (1963) describieron que la inmovilización de ratas gestantes causaba un notable incremento en la teratogenicidad inducida por el salicilato, observándose un significativo aumento de las anomalías provocadas por la acción del salicilato sódico. A su vez, Ferm y Kilbam (1977) detectaron que el tratamiento de hámsters gestantes con arsenato sódico y sometidos a hipertermia como factor estresante, causaba efectos teratogénicos sinérgicos a niveles mínimos de cada agente; mientras que por su parte Shiota et al. (1988) observaron en ratas que el alcohol y la hipertermia podían ser sinérgicamente teratogénicos a dosis de ambos por debajo de sus respectivos umbrales de teratogenicidad.

En estudios más recientes, Rasco y Hood (1994b) han mostrado en ratones que el descenso en el peso fetal y la mayor incidencia de exencefalia y costillas supernumerarias que se producen como consecuencia de la administración i.p. de arsenato sódico, resultaron ser más elevados cuando los animales fueron también inmovilizados durante 12 h en el día 9 de gestación. Otros casos en los que se aprecia también la influencia del estrés sobre la teratogenicidad de los xenobióticos son los efectos

de la inmovilización materna de ratones gestantes sobre la teratogenicidad del ácido trans-retinoico (Rasco y Hood, 1995a, b), y sobre la toxicidad embriofetal del cloruro de metilmercurio (Colomina, et al., 1995). En este último estudio llevado a cabo recientemente en nuestro laboratorio, se observó un incremento significativo en el porcentaje de pérdidas postimplantación, pasando del 64% (metilmercurio sólo) al 100% (metilmercurio más inmovilización), cuando los animales recibieron una dosis oral única de 25 mg/kg de cloruro de metilmercurio, dosis teratogénica de por sí (Domingo, 1994).

Sin embargo, a diferencia de las investigaciones que se acaban de comentar, no se observaron efectos sinérgicos ni antagonísticos sobre la acción teratogénica del cadmio cuando ratas

gestantes fueron expuestas simultáneamente a este elemento y a ruido como inductor de estrés materno (Murata et al., 1993).

Aunque la información disponible sobre la posibilidad de que las respuestas maternas al estrés pueden afectar a los potenciales embriotóxicos y fetotóxicos (incluyendo el teratogénico) de los xenobióticos es más bien limitada, y se reduce básicamente a los estudios que aquí se han discutido (Tabla 1); la evidencia global parece ser ya lo bastante importante para indicar que el estrés materno en determinadas etapas de gestación puede influir de modo significativo sobre la magnitud de los efectos embriofetotóxicos de un agente teratogénico, los cuales no serían únicamente debidos a una alteración en la susceptibilidad embrionaria o fetal.

**Tabla 1. Resumen de algunos estudios experimentales en los que se describe un incremento en la toxicidad embriofetal de diversas sustancias por la acción del estrés materno.**

Sustancia	Especie	Vía de exposición	Tipo de estrés materno	Efecto del estrés	Referencia
Vitamina A	Rata	Oral	"Restraint"	Incremento del número de malformaciones	Hartel y Hartel, 1960
Salicilato sódico	Rata	s.c.	"Restraint"	Incremento del número de anomalías	Goldman y Yakovac, 1963
Arsenato sódico	Hámster	i.p.	Hipertermia	Incremento de la teratogenicidad	Fern y Kilham, 1977
Etanol	Ratón	i.p.	Hipertermia	Incremento en el número de malformaciones y variaciones esqueléticas y viscerales	Shiota et al., 1968
Arsenato sódico	Ratón	i.p.	"Restraint"	Incremento de la embriofetotoxicidad	Rasco y Hood, 1994
Acido trasretinoico	Ratón	oral	"Restraint"	Incremento de la embriofetotoxicidad	Rasco y Hood, 1995a, b
Cloruro de metilmercurio	Ratón	oral	"Restraint"	Incremento de la embrioletalidad	Colomina et al., 1995

## CONCLUSIONES

Hasta fechas recientes, las únicas interacciones tóxicas evaluadas con especial atención han sido generalmente las correspondientes a fármacos. Sin embargo, los distintos parámetros e indicadores utilizados en toxicología de forma preventiva, tanto a nivel ocupacional como medioambiental (TLV, BLV, MAC, etc.), han sido estimados para exposiciones a un único agente, cuando estas situaciones son ciertamente irreales. Dado que estudios recientes han mostrado la importancia de las potenciales interacciones sobre tóxicos, este hecho probablemente obligará a un replantea-

miento futuro de los anteriores valores.

Especialmente importante es la valoración del estrés como potencial factor sinérgico de la toxicidad de una determinada sustancia. Ello implica que al definir diversos indicadores de amplio uso como el TLV, en aquellos puestos de trabajo de características particularmente estresantes será muy probablemente necesario tener en cuenta esta situación. Asimismo, el estrés deberá ser especialmente considerado al evaluar los riesgos de toxicidad embriofetal de todos aquellos xenobióticos a los que puedan verse potencialmente expuestas mujeres embarazadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Angerer J, Lehnert G. "Occupational chronic exposure to organic solvents, 8. Phenolic compounds metabolites of alkylbenzenes in man: simultaneous exposure to ethylbenzene and xylenes". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 63: 279-284. 1991.
2. Baer H. "Long-term isolation stress and its effects on drug response in rodents". *Lab. Animal Sci.*; 21: 341-349. 1971.
3. Barlow SM, McElhatton PR, Sullivan FM. "The relation between maternal restraint, and food deprivation, plasma corticoesterone, and cleft palate in the offspring of mice". *Teratology*; 12: 97-101. 1975.
4. Beyer PE, Chernoff N. "The induction of supernumerary ribs in rodents: role of maternal stress". *Teratogen. Carcinogen. Mutagen*; 6: 419-429. 1986.
5. Bosque MA, Domingo JL, Corbella J. "Housing of pregnant rats in metabolism cages: Maternal and development effects". *Exp. Toxic. Pathol.*; 46: 303-306. 1994.
6. Chernoff N, Kavlock RJ, Beyer PE, Miller DB. "The potential relationship of maternal toxicity, general stress, and fetal outcome". *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*; 7: 241-253. 1987.
7. Chernoff N, Miller DB, Rosen MB, Mattscheck CL. "Developmental effects of maternal stress in the CD-1 mouse induced by restraint on single days during the period of major organogenesis". *Toxicology*; 51: 57-65. 1988.
8. Colomina MT, Albina MA, Domingo JL, Corgella J. "Effects of maternal stress on methylmercury-induced developmental toxicity in mice". *Physiol. Behav.* (en prensa).
9. Cook RO, Nawrot PS, Hamm CW. "Effects of high-frequency noise on prenatal development and maternal plasma uterine catecholamine concentrations in the CD-1 mouse". *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 66: 338-348. 1982.
10. Damon EG, Eidson AF, Hobbs CH, Hahn FF. "Effect of acclimation to caging on nephrotoxic response of rats to uranium". *Lab. Animal Sci.*; 36: 24-27. 1996.
11. Deng JF, Wang JD, Sih TS, Lan FL. "Outbreak of carbon tetrachloride poisoning in a color printing factory related to the use of isopropyl alcohol and air conditioning system in Taiwan". *Am. J. Ind. Med.*; 12: 11-19. 1987.

12. Domingo JL. "Metal-induced developmental toxicity in mammals: A review Toxicol. Environ. Health; 42: 123-141. 1994.
13. Edwards MJ. "Hyperthermia as a teratogen: A review of experimental studies and their clinical significance". Teratogen. Carcinogen. Mutagen.; 6: 563-582 198.
14. Euker JS, Riegler GD. "Effects of stress on pregnancy in the rat". J. Rev. Fertil.; 34: 343-347. 1973.
15. Fern VH, Kilham L. "Synergistic teratogenic effects of arsenic and hyperthermia in hamsters". Environ. Res.; 14: 483-486. 1977.
16. Flanagan PR, Hamilton DL, Haist J, Valberg L. "Interrelationships between iron and lead absorption in iron-deficient mice". Gastroenterology; 77: 1074-1081.
17. Folland DS, Schaffner W, Grinn H, Crofford QB, McMurray DK. "Carbontetrachloride potentiation by isopropanol: investigation of an industrial outbreak Am. Med. Assoc.; 236: 1853-1856. 1976.
18. Fraser FC, Skelton J. "Possible teratogenicity of maternal fever". Lancet; 2: 1978.
19. Ganther HE. "Modifications of methyl mercury toxicity and metabolism by selenium and vitamin E: possible mechanisms". Environ. Health Perspect.; 25: 71. 1978.
20. Geber WF. "Developmental effects of chronic maternal audiovisual stress on the rat fetus". J. Embryol. Exp. Morph.; 16: 1-16. 1966.
21. Goldman AS, Yakovac WC. "The enhancement of salicylate teratogenicity maternal immobilization in the rat". J. Pharmacol. Exp. Ther.; 142: 351-357. 19.
22. Gorsuch RL, Key MK. "Abnormalities of pregnancy as a function of anxiety and life stress". Psychosom. Med.; 36: 352-362. 1974.
23. Hande MP, Vecna K. "Teratogenic effect of hyperthermia during early organogenesis period in mice". Teratogen. Carcinogen. Mutagen.; 13: 145-150. 19.
24. Hartel A, Hartel G. "Experimental study of teratogenic effect of emotional stress in rats". Science; 132: 1483-1484. 1960.
25. Haseman JK, Bourbina J, Eustis SL. "Effect of individual housing and their experimental design factors on tumor incidence in B6C3F1 mice". Fundam. Ap. Toxicol.; 23: 44-52. 1994.
26. Horie R, Yamori Y, Nara Y, Sawamura M, Mishuzima S. "Aggravating effects of isolated caging on the development of hypertension and its complications in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar-Kyoto rats". Clin. Exp. Hyper. Theory. Pract.; A13: 859-864. 1991.
27. Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Kasahara M, Nakatsuka H, Yin S, Jin C, Ikeda M. "Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man". Int. Arch. Occup. Environ. Health; 60: 15-20. 1988a.
28. Inoue O, Seiji K, Kawai T, Jin YT, Cai SX, Yin SN, Li GL, Nakatsuka H, Watanabe H, Ikeda M. "Relationship between vapor pressure and urinary metabolite excretion among workers exposed to trichloroethylene". Am. J. Ind. Med.; 15: 103-110. 1988b.
29. Kimmel CA, Cook RO, Staples RE. "Teratogenic potential of noise in mice and rats". Toxicol. Appl. Pharmacol.; 36: 239-245. 1976.
30. Kimmel CA, Cuff JM, Kimmel GL, Heredia DJ, Tudor N, Silverman PM, Chen J. "Skeletal development following heat exposure in the rat". Teratology; 47: 229-242. 1993.
31. Krishnan K, Brodeur J. "Toxic interactions among environmental pollutants: corroborating laboratory observations with human experience". Environ. Health Perspect.; 102 (suppl. 9): 11-17. 1994.
32. Kristoffer H, Tutton PJM, Barkla DH. "Biogenic amines as regulators of the proliferative activity of normal and neoplastic intestinal epithelial cells". Anticancer Res.; 7: 1-19. 1987.
33. Mehendale HM. "Amplified interactive toxicity of chemicals at nontoxic levels: mechanistic considerations and implications to public health". Environ. Health Perspect.; 102 (suppl. 9): 139-149. 1994.

34. Miller DB, Chernoff N. "Restraint-induced stress in pregnant mice. Degree of immobilization affects maternal indices of stress and developmental outcome in offspring". *Toxicology*; 98: 177-186. 1995.
35. Morishima HO; Pedersen H, Finster M. "The influence of maternal psychological stress on the fetus". *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 131: 286-290. 1978.
36. Murata M, Takigawa H, Sakamoto H. "Teratogenic effects of noise and cadmium in mice: does noise have teratogenic potential?". *J. Toxicol. Environ. Health*; 39: 237-245. 1993.
37. Nawrot PS, Cook RO, Staples RE. "Embryotoxicity of various noise stimuli in the mouse", *Teratology*; 22: 279-289. 1980.
38. Nelson BK. "Interactions in developmental toxicology: a literature review and terminology proposal". *Teratology*; 49: 33-71. 1994.
39. Parizek J, Ostadalova I, Kalouskova J, Babicky A, Benes J. "The detoxifying effects of selenium interrelations between compounds of selenium and certain metals". En: *Newer Trace Elements in Nutrition* (Metz W, Cornatzer WE, eds). New York: Marcel Dekker 85-122. 1971.
40. Przewoocka B, Lason W. "Stress prevents the chronic ethanol-induced delta opioid receptor supersensitivity in rat brain". *Polish J. Pharmacol. Pharm.*; 42: 137-142. 1990.
41. Pollard GM, Browne JL, Marton J, Haberer LJ. "Chronic stress impairs oxidative metabolism and hepatic excretion of model xenobiotic substrates in the rat". *J. Pharm. Sci.*; 84: 130-134. 1991.
42. Ragan HA. "Effects of iron deficiency on absorption and distribution of lead and cadmium in rats". *J. Lab. Clin. Med.*; 90: 700-706. 1977.
43. Rasco JF, Hood RD. "Differential effect of restraint procedure on incidence of restraint-stress-induced rib fusion in CD-1 mice". *Toxicol. Lett.*; 71: 177-182; 1994a.
44. Rasco JF, Hood RD. "Effects of maternal restraint stress and sodium arsenate in mice". *Reprod. Toxicol.*; 8: 49-54; 1994b.
45. Rasco JF, Hood RD. "Maternal restraint stress-enhanced teratogenicity of all-trans-retinoic acid in CD-1 mice". *Teratology*; 51: 57-62. 1995a.
46. Rasco JF, Hood RD. "Enhancement of the teratogenicity of all-trans-retinoic acid by maternal restraint stress in mice as a function of treatment timing". *Teratology*; 51: 63-70. 1995b.
47. Scialli AR. "Is stress a developmental toxin?". *Reprod. Toxicol.*; 1: 163-171. 1988.
48. Shaw JA, Wheeler P, Morgan DW. "Mother infant relationship and weight gain in the first month of life". *J. Am. Acad. Child Psychol.*; 9: 428-444. 1970.
49. Shiota K, Shionoya Y, Ide M, Uenobe F, Kuwahara C, Fukui Y. "Teratogenic interaction of ethanol and hyperthermia in mice". *Proc. Soc. Exp. Biol. Md.*; 187: 142-148. 1988.
50. Spragett K, Fraser FC. "Teratogenicity of maternal fever in women. A retrospective study". *Teratology*; 25: 78a. 1982.
51. Sullivan JF, Reummier PS. "Effect of excess iron on cadmium or lead absorption in rats". *J. Toxicol. Environ. Health*; 22: 131-139. 1987.
52. Tardiff R, Lapare S, Plaa GL, Brodeur J. "Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 43: 145-150. 1991.
53. Vogel WH. "The effect of stress on toxicological investigations". *Human Exp. Toxicol.*; 12: 265-271. 1993.
54. Warkany J. "Teratogen update: hyperthermia". *Teratology*; 33: 365-371. 1986.
55. Werboff J, Anderson A, Haggett BN. "Handling of pregnant mice: gestational and postnatal behavioral effects". *Physiol. Behav.*; 3: 35-39. 1968.
56. Wiberg GS, Grice HC. "Long-term isolation stress in rats". *Science*; 142: 507. 1963.

# LOS IMPLANTES OSTEOINTEGRADOS EN ODONTOESTOMATOLOGIA

Dr. Ernest Mallat Desplats

Especialista en Prótesis fija y removible, equilibrados oclusales, implantes osteointegrados

Durante una serie de años se han ido desarrollando distintas técnicas postodónticas para solucionar los problemas que existían en los pacientes parcial o totalmente desdentados. En los parcialmente desdentados las restauraciones de porcelana de última generación poseen un nivel de dureza de alrededor de unos 660 megapascales, una alta resistencia a la fractura y una excelente calidad estética. Pero el problema seguía siendo y es todavía hoy en día los desdentados totales, principalmente los inferiores. Es en estos casos donde la implantología inició su singladura, hasta tal punto, que ha sido uno de los avances más espectaculares en nuestra especialidad, ya que ha convertido los pacientes con una cierta, pero importante, minusvalidez, en seres normales.

Los implantes osteointegrados han logrado una unión iónica y mecánica con el hueso de tal potencia que se preciserían fuerzas superiores a 100 kgs para la mandíbula, y de 30 a 50 kgs para el maxilar para vencer la capacidad de soportar la carga en un implante individual. No obstante esta osteointegración podría destruirse si se construyera una prótesis de forma inadecuada y mal ajustada a los implantes y tuviera una oclusión o encaje intermaxilar defectuoso. Esta pérdida de los implantes se efectuaría en el plazo de uno o dos años a partir de la colocación de la pró-

tesis.

Debemos resaltar la importancia que tiene el ajuste oclusal en los pacientes bruxistas o apretadores de boca, cada vez más frecuentes hoy en día, capaces de detectar grosores de hasta 13 micras y que cualquier grosor que supere esta cifra puede desencadenar problemas destructivos en la unión hueso-implante.

Dentro del organigrama general hemos de mencionar el período inicial de estudio por parte de prostodoncista, de las distintas soluciones protésicas y elegir la más adecuada para lograr la máxima eficacia masticatoria y calidad estética eligiendo los lugares más aptos para la ubicación de los implantes. Hecho este estudio preliminar es preciso la confirmación del mismo por parte del cirujano maxilo-facial que comprobará la posibilidad de llevarlo a cabo dadas las condiciones del hueso y su calidad a través de una ortopantomografía e incluso un TAC si fuera preciso. En caso de dudas deberá buscarse la mejor solución de compromiso para obtener el mejor éxito final.

Una vez colocados los implantes entramos en el período prostodónico preliminar, período que va desde 4 a 6 meses como mínimo, para que se efectúe la osteointegración. Los cuidados prostodónicos serán la simple adaptación de las prótesis antiguas mediante

resinas blandas acondicionadoras de las encías, las cuales deberán ser renovadas mensualmente para ir adaptándolas a los cambios gingivales y también porque esta resina se deteriora el contacto de los alimentos y sobretodo de los líquidos a base de alcohol. Si el paciente no pudiera aprovechar las prótesis antiguas o no tuviera aparatos sería necesario hacer unos temporales hasta poder llevar la prótesis sobre los implantes. Cualquier lesión de tipo gingival pueda dar lugar a una presión sobre los implantes e interferir la osteointegración. Estas adaptaciones protésicas pueden hacerse en general a las 12 o 24 horas de la primera intervención pero a veces es preciso esperar unos días hasta la cicatrización completa de la encía. En esta fase, controlaremos cualquier complicación como puedan ser las perforaciones de la mucosa, los granulomas de sutura o las úlceras por decúbito, como más frecuentes.

A los 4 o 6 meses según sea la mandíbula o el maxilar, se procede a la segunda intervención y a la conexión de los implantes con los elementos intermedios que soportarán las estructuras protésicas. Seguidamente se procede a construir la estructura metálica.

En caso de existir piezas dentarias en la boca debemos valorarlas en el sentido de incorporarlas a la estructura de implantes que vamos a construir o hacemos ésta independiente a los dientes remanentes. Si existiera una cierta movilidad, enfermedad periodontal o un desequilibrio de la boca sería aconsejable unir los dientes a la estructura, ya que los implantes presentan una mayor solidez y garantía si están integrados que los propios dientes con movilidad.

Estas uniones no pueden ser rígidas para evitar sobrecargar los implantes ya que los dientes tienen normalmente una micro movilidad de unas 100 micras frente a la rigidez de los implantes.

El objetivo de la fase protésica propiamente dicha es la construcción de una estructura colada sobre unos elementos mecanizados que van perfectamente ensamblados a los implantes. Esta estructura lleva en la parte superior unas retenciones para poder incorporar mediante resina termocurable la totalidad de los dientes que vamos a reponer.

El ideal sería la colocación de unos 6-8 implantes de una longitud suficiente para tener la máxima retención. La longitud mínima de los mismos debería ser de 13 mm y pudiendo llegar hasta 15 y 18 mm. Longitudes inferiores a éstas podrían cuestionar la solución completamente fija. El mínimo sería cuatro implantes de cualquiera de estas longitudes, pero teniendo presente que a mayor número de ellos existirá una distribución mayor de las cargas masticatorias.



En la mandíbula la zona ideal sería la existente entre los agujeros mentonianos pues posteriormente hay el conducto del nervio dentario inferior. En el ma-



xilar tenemos la zona ideal la existente entre ambas zonas caninas pues posteriormente puede aparecer el seno maxilar, zona cuestionada para los implantes. No obstante posteriormente pueden colocarse implantes de 30 mm a nivel de las apófisis pterigoides, lugar excelente de anclaje. Colocar implantes en estas zonas y a nivel de la parte media de las zonas laterales mandibulares es de una gran necesidad protésica, pues el ideal es que los apoyos protésicos puedan hacerse en las zonas laterales medias de los maxilares, zonas por otra parte difíciles en bastantes casos para la colocación de los implantes.

Si las condiciones son favorables co-

mo las descritas anteriormente, es indiscutible que la solución será fija, pero si las circunstancias obligan a colocar menos implantes de los necesarios y de una longitud menor de lo precisa, debemos recurrir a dar una solución removible, es decir ferulizar o unir los implantes mediante barras coladas de metal noble a fin de darles mayor resistencia y apoyar una estructura removible que tendrá una rigidez y fijeza semejante a una prótesis fija pero será un aparato removible sin paladar. Biomecánicamente es la solución idónea ya que no teniendo una garantía de que los implantes puedan soportar las fuerzas masticatorias los unimos en una estructura fija para reforzar su mecánica y encima colocamos una prótesis que en parte se soportará en ellos y parte sobre la encía la cual será absorbente de parte de las cargas masticatorias.



En el maxilar tenemos casos de gran reabsorción anterior ósea como consecuencia de unas prótesis mal construidas. Es el llamado Síndrome Combinado de Kelly. Este síndrome se produce en aquellos casos en que hay un puente fijo sobre un grupo de dientes anteroinferior, sin molares posteriores. El superior es un desdentado total. La presión ejercida por el puente inferior sobre la completa superior produce una hiperpresión en el hueso frontal maxilar que decreta su reabsorción progresiva que puede llegar hasta su desaparición total. En estos casos es imprescindible efectuar un injerto de cadera que se acoplará con los mismos implantes.

Ciñéndonos a las estructuras en sí dire que existen dos motivos principales de fracaso de los implantes. El primero es que debe existir un perfecto encaje entre la estructura y cada uno de los implantes. La conexión se efectúa como ya se ha dicho mediante unos cilindros de oro mecanizados sobre los que se hace el sobrecolado de la estructura. Estos cilindros deben encajar de forma uniforme todos ellos y cada uno en particular. Si uno de ellos tocara al implante de forma desigual, es decir, contactara más por un lado que por el otro se produciría una reabsorción ósea en el lado con hiperpresión y pérdida de la osteointegración. Existe una prueba fidedigna de que el ajuste es correcto: Si colocamos la estructura sobre los implantes y atornillamos la estructura por un extremo no debe percibirse la más mínima basculación del armazón. Si esto sucediera deberemos cortar la estructura, posicionarla correctamente y volver a soldarla. Si intentáramos fijarla en boca en estas condiciones se produciría

una fuerte tracción en el implante que está desajustado provocando el fracaso de la osteointegración y pérdida del mismo. Por lo tanto el ajuste pasivo de la estructura es una condición imprescindible para el buen éxito final.

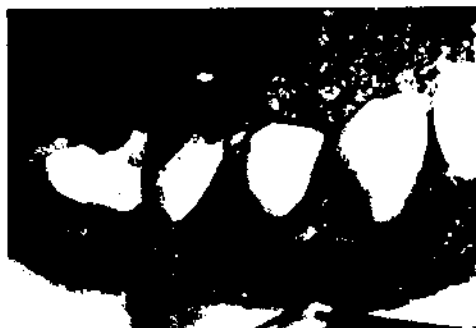


Uno de los problemas que producen mayor número de fracasos en implantología es el tratamiento de pacientes bruxistas. La bruxomanía es una entidad muy compleja pero que debe diagnosticarse previamente. En estos pacientes cualquier aumento de la dimensión vertical de oclusión dará lugar a una sobrecarga muscular un aumento del bruxismo y a la destrucción de la osteointegración. Por lo tanto es muy importante hallar la dimensión vertical correcta, adaptarse a ella mediante un ajuste de la oclusión perfecto. Recordemos que la dimensión vertical debemos valorarla a través de pruebas musculares y fonéticas siguiendo las técnicas de Silvermann y Schlosser comprobando constantemente, con cinta Milar o Artus de un grosor de unas 13 micras, la oclusión. Recordemos que un bruxista detecta grosores de estas dimensiones al colocar esta cinta entre los dientes.

Diríamos que la mayor causa de fracasos es una oclusión defectuosa.

Añadiría que cualquier variación en el contacto oclusal con el antagonista en un punto de una arcada provocará un contacto prematuro en un lado de la boca dará lugar a una sobrecarga en este mismo lado, la aparición de palancas traumáticas para los implantes e incluso en la articulación temporomandibular. En este último caso se afectaría todo el sistema estomatognático y cuya causa sería una prótesis con una deficiente oclusión. En estos casos los síntomas serán de dolor localizado en el lado del contacto, incomodidad, molestias irradiadas a la articulación temporomandibular correspondiente a su musculatura, e incluso a la cintura escapulohumeral. El final será la movilidad de la estructura, de los implantes y su pérdida.

Pero si en los casos de ausencia total de dientes los implantes han sido la solución ideal, también los casos de ausencia parcial de piezas dentarias ha sido la solución ideal. Entre estos casos descuellan la ausencia de dientes uni o bilateral de tramos posteriores o zonas de molares. Estos casos tenían la única solución en una prótesis removible que debía apoyarse en el lado contralateral. Incluso la ausencia de sólo dos molares obligaba a colocar una prótesis removible. Puede fácilmente corregirse la incomodidad que representaba una solución que abarcaba toda una media arcada por el simple hecho de faltar sólo dos molares de un lado. Si se trata de la mandíbula tenemos la dificultad a veces, de la falta de espacio para que quepa un implante si el canal del nervio dentario inferior está muy superficial. En estos casos no tenemos otra alternativa que recurrir a la prótesis removible ya mencionada.



En el maxilar tenemos la dificultad cuando hay un gran desarrollo de los senos maxilares. Esta peculiaridad anatómica da lugar a un hueso muy delgado sin apenas cortical, base de la buena osteointegración, lo cual obliga a poner implantes cortos de dudoso pronóstico a largo plazo.

En el maxilar tenemos la posibilidad de colocar implantes en las apófisis pterigoides que gracias a su tamaño nos permite colocarlos de 30 mm. Su integración permite un soporte magnífico que refuerza la masticación a nivel de la zona media de la arcada superior que como dije es la zona donde existe un mayor impacto dinámico.

En los casos que estamos comentando de ausencia parcial de dientes la colocación de dos implantes a cada lado permitirá una buena solución fija. Si algún diente natural contiguo tuviera al-

guna movilidad se podrían coronar dos, ferulizarlos y conectarlos con la estructura de implantes pero de forma no rígida.

Hay casos en que los dientes naturales contiguos al lado desdentado presentan una movilidad muy acusada o afectación profunda radicular, lo cual nos hace dudar de su utilidad futura. En estos casos deberemos valorar cual nos dará mejor prestación si este diente móvil o bien un implante más largo y rígido. Si fuera nuestra decisión favorable al implante no dudaríamos en la extracción del diente y situar en su lugar otro implante que podrá hacerse en el mismo acto operatorio pero teniendo en cuenta que este implante deberá ser más ancho y más largo que el diente extraído. Si este diente tuviera algún foco o granuloma apical será aconsejable la extracción y la espera de unos meses para la recuperación de los tejidos óseos. En cualquiera de estos casos la prótesis puede ser hecha bien en oro platinado y de acrílico en su parte frontal o en metal porcelana, debiendo ajustarla a la misma dimensión vertical que los dientes remanentes.

Cuando hay ausencia de dientes del grupo anterior incisivo superior, debemos tener presente la biomecánica de la boca, es decir hemos de recordar que la boca funciona por grupos de dientes gracias a la forma curvada de su posición en la boca, en el sentido de que cuando llevamos la mandíbula al máximo contacto de todos los dientes repartimos las cargas al mayor número de dientes pues estamos efectuando la fase final del acto masticatorio y en el momento de una mayor fuerza oclusal. Cuando protruimos la mandíbula de-



ben contactar sólo los dientes anteriores y cuando masticamos, repito, sólo contactan premolares y molares. Cuando iniciamos el movimiento de lateralidad o sea la masticación, la mandíbula es guiada por el contacto de los caninos inferiores contra los superiores los cuales resbalan por la cara lingual de éstos hasta ir a buscar el máximo contacto y la máxima eficacia masticatoria. Por lo tanto si hay ausencia de los cuatro incisivos podemos suplirlos bien por un puente fijo de metal porcelana o por dos o cuatro implantes individuales. El problema se agrava cuando hay ausencia de caninos en que el movimiento de lateralidad no puede efectuarse como sería nuestro objetivo y deben efectuarlo los primeros y/o los segundos premolares con lo que disminuye la di-

mensión vertical dinámica de los caninos pudiendo aparecer contactos en el lado contrario, fuente de patología de la articulación temporomandibular. Es precisamente en estos casos que la implantología nos suministra una gran prestación al reconstruir una guía anterior muy potente que recupera la función protrusiva. Hasta este momento la solución sólo podía ser efectuada por una prótesis removible que provocaba una basculación de la misma con palancas sobre los dientes de apoyo que llevará a la pérdida de los mismos. Esta movilidad impedía la función correcta de la guía anterior.



En esta zona anterosuperior habrá que tomar las máximas precauciones estéticas dado el carácter peculiar de la zona. La toma de la línea de sonrisa y las pruebas fonéticas mencionadas an-

teriormente nos ayudarán al modelado de una correcta estructura metálica y de una colocación estética de los dientes de porcelana.

Finalmente deberemos considerar el caso completo inferior cuyos implantes deben ser colocados espaciados dadas las condiciones anatómicas. En estos casos deberemos evitar las barras de ferulización que antes mencioné y sustituirlas por los anclajes a bolas que van roscados directamente sobre los implantes y en los que se acoplan unos anillos de reflón o cofias del mismo material y que se acoplan a la prótesis completa inferior.

Debemos tener presente que la delgadez de la mandíbula no impide la colocación de implantes aún los más pequeños de 7 mm. Lo importante es que atraviesen la cortical superior y penetren en la cortical inferior, la atraviesen



pero no perforen el periostio. En estos casos el implante se afloja en la cortical por ambos extremos lo cual es de un excelente pronóstico.

En los casos de ausencia de un incisivo superior o cualquiera de los dientes del grupo puede ser otra de las indicaciones de implante. El ancho del mismo es similar al ancho del diente entre 3.75 y 4 mm pero previamente debemos estudiar concienzudamente el caso ya que según sea la colocación del implante puede haber dificultades estéticas finales y en algunos casos será mejor un puente de porcelana o de metal porcelana que el mismo implante. En los casos de sobreoclusión con gran cruzamiento de dientes en el grupo anterior estará probablemente indicado un implante sin ninguna discusión. Esta anomalía anterior de tipo morfológico provoca palancas constantemente con despegamiento de los puentes por lo que sería aconsejable el implante. A nivel de molares no son aconsejables pues la relación del ancho del implante con el espacio existente muestra una diferencia considerable lo que da lugar a aflojamientos constantes de los tornillos de fijación de la prótesis con las molestias consiguientes.

Existe otro tipo de pacientes en los que los implantes son de gran utilidad. Son los traumatizados. Son pacientes con importantes destrucciones óseas que pueden afectar una parte importante de la boca pero en preferencia las zonas anteriores o incisivas tanto superiores como inferiores. Son casos difíciles de resolver, de clasificar e incluso diagnosticar. Por lo irregular de las lesiones se hace difícil planificar el tratamiento sin hacer previamente un estu-



dio de la forma de ocluir los maxilares, observar los dientes que entran en contacto y la situación de las piezas dentarias remanentes. Debe hacerse un estudio de la dinámica mandibular y ver la incidencia de ésta sobre la oclusión en general. También deberemos observar la afectación de las partes blandas como es el labio superior y el inferior sus posibles retracciones postcicatriciales y sus consecuencias de cara a la estética. La colocación de los dientes vendrá condicionada por estas partes blandas e incluso el color que les demos a ellos según sea su mayor o menor ostentación. Así los dientes que son muy visibles deben dárseles un tono algo más oscuro en comparación a los menos ostensibles en que podemos dar un color más blanco. En cuanto al color debemos tener presente otras consideraciones como es el color de la piel y de los

ojos. Finalmente la forma de los mismos en el sentido de que deberá ser aproximadamente la forma de la cara dándole un giro de 180°.

Finalmente consideramos los pacientes que han sufrido enfermedades destructivas de los tejidos de la cara como en el caso de las neoplasias cuyas intervenciones quirúrgicas pueden llegar a ser muy agresivas por la ablación de una gran parte de tejido óseo y dientes. En estos casos los implantes han contribuido de forma determinante en la reconstrucción de los maxilares al colaborar junto con la cirugía, reconstruyendo la arcada dentaria y normalizando en cierto modo las funciones masticatorias y fonéticas. En los casos de intervenciones extensas puede representar la pérdida de parte de la motricidad y de la sensibilidad en algunas zonas de la boca lo cual dificulta en muchos casos la adaptación de la prótesis por la flacidez del labio o labios y partes blandas adyacentes. Los implantes deben estar bien planificados habiendo hecho un estudio concienzudo del caso y construyendo la boca previamente en cera para ver las posibilidades que podemos tener. Una vez hecho el estudio predeterminamos la colocación más idónea de los implantes, procedemos a construir una plantilla indicadora que proporciona los implantes y la suministramos al cirujano para que la utilice en el acto operatorio.

Una planificación previa nos dará resultados óptimos finales.

Todos los pasos de instalación de las conexiones de los implantes con la estructura deben ir controlados por radiografías intrabucales o periapicales para tener un control de exactitud. Estos controles deben repetirse al año y a los

tres años de haber instalado los implantes. Al año, si la prótesis es correcta debe haber una reabsorción de 1 mm de hueso y luego la pérdida es de aproximadamente de 1 décima por año o negativa. Si apareciera una reabsorción mayor en alguna parte del implante y en la totalidad o parte de uno de ellos es señal de que la oclusión no es correcta y existen zonas desajustadas. La aparición de una línea radiolúcida alrededor del implante es señal de que existe una sobrecarga y una destrucción de la integración.

Una vez se han instalado definitivamente las estructuras en la boca, el paciente lógicamente notará la sensación de cuerpo extraño y probablemente más voluminoso que el que llevaba a nivel de los dientes pero en cambio, si llevaba paladar tendrá una sensación brusca de ausencia del mismo lo cual puede darle una sensación extraña. Es preciso un tiempo de adaptación ante los cambios. Si el montaje de los dientes es correcto no habrá apenas ningún cambio fonético importante y a lo sumo alguna sensación momentánea de silbar durante el habla al aumentar la capacidad del paladar pero que desaparecerá con prontitud. Si la construcción ha sido hecha a la dimensión vertical adecuada la adaptación es prácticamente inmediata. Algunos pacientes presentan la sensación de que se le escapa la saliva por la parte superior de la estructura entre los implantes y aquella. Esta incomodidad aparece si existe excesivo espacio entre ambos.

Los hábitos parafuncionales pueden acarrear el que se muerda los labios o las mejillas. Si la causa es la posición de los dientes puede cambiarse ésta,

pero si es por hábito irá desapareciendo a medida que las partes blandas se adaptan a los dientes.

Aprender a masticar es bastante rápido en una prótesis osteointegrada y para ello deberán establecerse nuevos patrones masticatorios memorísticos para todos los músculos faciales y masticatorios hasta su total automatización. Es en estos momentos en que se instala la prótesis, que la sensación indiscriminada de cuerpo extraño provoca un aumento del flujo saliva que a los pocos días se normaliza.

Referente al acto masticatorio, debemos advertir a los pacientes, que muerdan con cuidado al principio, pues la sensación de fortaleza y potencia al hacerlo puede provocar un exceso de potencia masticatoria que puede producir perjuicios a la prótesis. Debemos invitarle a comer de forma paulatina alimentos cada vez más duros o consistentes aunque preferiblemente se aconsejará cortarlos a trozos pequeños y masticar lentamente para darles una buena insalivación.

Deberán evitar morder excesivamente con los dientes anteriores, el contacto de los inferiores con ellos es en forma de plano inclinado y a menos que no estén bien anclados con implantes posteriores, como en la pterigoides, el juego de palancas que se ejerce puede dar lugar a graves complicaciones en

los implantes.

La adaptabilidad de la lengua es tan grande que la mayoría de los pacientes dominan el habla con mucha rapidez, especialmente en los fonemas sibilantes demás consonantes que se articulan en la parte anterior, como son la F, la V y las bilabiales. Cuando existe alguna dificultad se aconseja al paciente que en una habitación hable en voz alta durante un tiempo determinado y durante varios días. En el maxilar si hay un desajuste entre los premolares y los tejidos gingivales puede aparecer el ceceo característico, y el problema se resuelve modificando la posición de los dientes causantes de la anomalía fonética.

En cuanto a la higiene se recomienda una visita anual al profesional para su control pero diariamente deberá cepillarse los dientes con cepillo normal de nylon de una semidureza procurando hacer un masaje en la encía acompañado de cepillado con cepillos pequeños cónicos o cilíndricos que los pasarán por los espacios interimplantarios. También da excelentes resultados pasar por estos espacios un hilo, el Super Floss, que tiene una parte más gruesa algodonada y que permite su frote por todo el cilindro del implante.

Estos cuidados deben ser hechos todos los días, y un mínimo de cepillo después de cada hora de comer.

# L'EXILI ESPANYOL I LA MEDICINA MEXICANA

Pelai Vilar i Puig

Academia Nacional de Medicina de México

## INTRODUCCIÓ

Aquesta cerimònia en la que tres metges acadèmics mexicans som rebuts per aquesta més que centenaria institució, és un acte que a més d'enfortir la germanor de les nostres acadèmies, reafirma els nostres comuns valors culturals, els nostres lligams històrics i la fe en els nostres nous destins de convivència dins d'un àmbit de llibertat i autodeterminació dels nostres pobles.

El tema elegit per desenvolupar el dia d'avui, es refereix a la influència que els metges republicans espanyols tingueren en la medicina, a la seva arribada a Mèxic. Les raons per les que he triat aquest tema son diverses:

En primer lloc, ha passat més de mig segle d'aquell exili, el que fa més fàcil fer-ne una anàlisi històrica objectiva i és així com els estudiosos del tema han pogut constatar la influència favorable que aquell grup de transterrats, van tenir en la medicina mexicana a l'etapa post-revolucionària. Malgrat que jo no sóc un historiador, la meua posició d'haver conegut molts d'aquells exiliats, d'haver sigut deixeble d'alguns d'ells i de ser un subproducte d'aquella emigració, espero que hem doni una perspectiva adequada per desenvolupar el tema.

Per una altra banda, un acte com el present entre les nostres dues acadèmies resulta molt adequat per recordar aquells homes que amb la seva veritat i

el seu enyorament marxaren a l'exili. S'emportaren els seus coneixements, la seva vitalitat i la seva creativitat. Foren homes que van complir d'acord a la circumstància que els va tocar viure, amb una dignitat exemplar i amb una fidelitat a Mèxic, la seva nova pàtria, digna del nostre record.

Un darrer argument per haver triat aquest tema, és que sóc un dels metges afortunats que durant els nostres dies d'estudiants, tingueren els ensenyaments i l'exemple d'aquells transterrats, que junt amb els nostres professors mexicans van contribuir a la nostra formació professional.

Per tot el que he dit, considero que el lloc i l'ocasió no podrien ser més adients per recordar aquell grup de metges que per les seves conviccions van escollir el camí de l'exili.

## ANTECEDENTS

La història universal és rica en moviments poblacionals per causes diverses: discrepàncies polítiques, intolerància religiosa o simplement per raons econòmiques. Espanya té una llarga història al respecte: si prenem alguns exemples constatarem que han tingut dimensions molt variades. La sortida dels polítics liberals del segle XIX va ser insignificant comparada amb les motivades per la intolerància religiosa dels segles XV i XVII. L'expulsió dels jueus en el 1492

va representar la sortida de 250.000 persones. La dels moros del 1610 de més de mig milió, malgrat que els seus ancestres havien viscut a Espanya per més de 800 anys (1).

L'emigració dels republicans espanyols entre 1939 i 1942, s'ha calculat en mig milió de persones; per a molts el seu destí final va ser Hispanomèrica. Per altra banda la història de Mèxic mostra que el nostre país ha mantingut una política permanent per ajudar els perseguits polítics que busquen refugi.

Les conseqüències per el país que perd nuclis de població de tal magnitud i selectivitat i el que passa amb els que el rep, es pot analitzar des d'angles diversos. Somolinos Palencia (1), ha assenyalat que aquella migració espanyola té punts semblants amb la de l'expulsió dels jueus, ja que va representar per la península Ibèrica la pèrdua d'un nucli considerable de metges, que van donar la seva capacitat i creativitat en els països d'adopció.

He evitat intencionalment analitzar aquí els antecedents històrics, motius i conseqüències de la guerra civil espanyola, fets que estan documentats, estudiats i analitzats pels professionals del tema; ni el temps, ni el lloc són els adequats.

Quan els espanyols republicans es refugiaren de primera instància a França, llur situació devingué desastrosa no solament per haver deixat la seva pàtria, sino perque al cap de poc temps va esclatar la segona guerra mundial i França fou invadida per Alemanya. Així va ser com els exiliats ibèrics foren perseguits tant pel règimen hostil del seu país com pels invasors del territori francès.

Aquesta terrible situació que vivien

preocupava intensament no solament al govern espanyol de l'exili, sino a països com el mexicà que veien la causa republicana amb simpatia. És de justícia recordar que homes com Don Daniel Cosío Villegas, representant de Mèxic a Portugal, conscient de les dificultats dins les que es movien els intel·lectuals espanyols i del futur que els esperava si restaven a França, va influir en el president de Mèxic, Lázaro Cárdenas, per a que s'obrissin les portes del nostre país per aquells homes. Aquesta proposta va ser a més acceptada per distingits intel·lectuals mexicans com Alfonso Reyes, Eduardo Villaseñor, Jesús Silva Herzog, Manuel i Antonio Martínez Bález i Ignacio Chávez entre d'altres.

Els governants i el president de Mèxic van jugar també un paper molt important per fer factible el trasllat d'aquell conglomerat humà des de França fins a Mèxic, els noms d'aquells diplomàtics no s'han d'oblidar: Isidro Fabela, Narciso Bassols, Luis I. Rodríguez, el matrimoni Gamboa, Gilberto Bosques i Mauricio Fresco entre d'altres (2).

És així com entre el 1939 i el 1942, arribaren a Mèxic la major part dels refugiats espanyols, fonamentalment des de França. Les estimacions del total d'exiliats han variat, però d'acord amb Ascensión H. de León Portilla (2) es calculen en 25.000.

Com és lògic pensar, en un conglomerat tan nombrós, hi havia un nucli social gairebé complet: mestres, obrers, camperols, administradors, militars, artistes, polítics, etc. molt d'ells a més acompanyats per llurs pares, mullers i fills.

## **ELS METGES ESPANYOLS EXILIATS A MÈXIC**

Es calcula que d'aquest heterogeni grup, prop de 500 eren metges, que com és lògic, tenien diferents edats, preparació i graus acadèmics (1). D'aquest grup uns 65 eren catalans, xifra citada per Puche i Manaut (8) en la seva magnífica i recent tesi doctoral sobre el tema.

Quan arribaren a Mèxic, el nostre país acabava de sortir de la Revolució i estava en plena creació de les noves estructures socials, econòmiques, culturals i educatives. El país amb 2 milions de kilòmetres quadrats i escassament amb 20 milions d'habitants. L'esperança de vida era de 41 anys (avui és d'uns 70). La major part de la població vivia a les àrees rurals i el país iniciava la seva industrialització, el que produïa un flux dels habitants del camp, cap a les àrees urbanes i molt especialment cap a la ciutat de Mèxic.

És així com els refugiats arribaren al nostre país i trobaren un grup d'intel·lectuals, dirigents polítics i un poble sencer, posseïts d'un esperit de renovació i de reconstrucció. Els espanyols que arribaven a Mèxic venien d'un país destrossat físicament i moralment, trobaren a Mèxic una terra adequada per desenvolupar el seu esperit creador dins d'un ambient polític adient amb llurs conviccions socials.

En el terreny mèdic, Mèxic tenia solament 5.000 metges i una estructura hospitalària deficient. Els gairebé 500 metges espanyols que arribaren van ser tan sols des d'el punt de vista numèric un factor que va influir en la trajectòria mèdica durant aquells anys (3).

Quan arribaren van tenir tota mena de facilitats del govern de tal manera

que els seus estudis eren acceptats com vàlids i d'immediat van tenir autorització per treballar, sense impediments burocràtics. Per una altra banda, els metges mexicans, amb algunes excepcions com ha documentat Puche i Manaut (8), trobaren una actitud benèvola i amistosa que va facilitar llur incorporació professional i humana.

Com assenyalen Chávez (4) i Vilar Canales (5), al cap i a la fi aquells nouvinguts representaven una competència per als metges mexicans, el que no va ser motiu d'hostilitat.

Per si fos poc el govern mexicà va donar tota mena de facilitats per a què els que volguessin els fos otorgada la nacionalitat mexicana, el que acceptaren la gran majoria amb un sentit de gran entrega i responsabilitat.

A canvi d'aquesta benevolència del govern mexicà, els metges en particular i tots els refugiats en general, foren homes extremadament treballadors, amb sòlida preparació i amb un gran sentit de gratitud que es reflectí en l'obra que deixaren.

Molts d'aquells metges s'havien format gràcies a la "Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas", institució espanyola creada per el Real Decret d'11 de gener de 1907 i modificada el 1922. La seva finalitat era la d'impulsar la investigació científica (6).

## **CONTRIBUCIÓ A LA MEDICINA MEXICANA**

El grup de metges refugiats va cobrir tota mena d'activitats relacionades amb la medicina: formaren laboratoris de productes farmacèutics, cultivaren activitats editorials, formaren societats mèdiques i malgrat que la majoria treba-

llaren com clínics en forma privada, hi hagué un grup molt selecte que va contribuir a la medicina mexicana en plena efervescència renovadora tant a la docència com a la investigació. Alguns de sòlida preparació acadèmica foren creadors de veritables escoles en els seus respectius camps, tal és el cas d'Isaac Costero en Anatomia Patològica, de Dionisio Nieto en Neuropsiquiatria o de Rafael Méndez en Farmacologia, per citar alguns exemples.

Mèxic durant aquells anys estava abandonant la Medicina tradicional i creant una Medicina científica. És així com a l'Hospital General es creaven les bases pel desenvolupament d'especialitats com la cardiologia i la urologia entre d'altres. En fundaven l'Institut Nacional de Cardiologia, el de la Nutrición, el de Enfermedades Tropicales, l'Hospital Infantil, institucions que varen permetre la formació de postgraduats i la investigació mèdica que tant necessitava el país.

Poc després es va crear l'Institut Mexicano del Seguro Social, que va permetre en els anys següents, que molts milions de mexicans, tinguessin bons serveis de atenció a la salut.

En aquest ambient de renovació arribaren els metges de l'exili republicà espanyol i molts d'ells, no solament es van incorporar a aquest corrent, sino que en foren protagonistes i propulsors. La resta de perfil professional mes modest compliren la seva missió de veure mafalts en llurs consultoris.

### **TREBALL HOSPITALARI, DOCÈNCIA I INVESTIGACIÓ**

Molts dels nou-vinguts es van incorporar als hospitals de l'època. Citarem els més importants.

El Dr. Manuel Rivas Cherif, fou cap de servei a l'Hospital de la Segera primer i després a l'Hospital General La Raza del Seguro Social.

El Dr. Gonzalo Lafora fou el fundador del Laboratori de Estudios Médicos y Biológicos de la Universidad Nacional, actualment Instituto de Investigaciones Biomédicas, institució que molt ha contribuït en el progrés de la investigació mèdica bàsica i en la formació dels investigadors biomèdics del nostre país.

El Dr. José Torre Blanco, fou cap de la divisió de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE.

El Dr. Dionisio Nieto Gómez, sòlid neuròleg, neuropatòleg i psiquiatre, en el 1941 fou nomenat neuropsiquiatre del manicomi de la ciutat de Mèxic "La Castañeda" i al mateix temps professor de neuroanatomia de la Universitat Nacional Autònoma de México. La seva obra és molt important, representada per més de 150 treballs publicats en revistes mexicanes i estrangeres. De les seves línies d'investigació destaquen els seus treballs sobre neuroanatomia, sobre cisticercosi cerebral, la utilització de diferents fàrmacs en neuropsiquiatria i l'estudi de l'encèfal dels dofins.

Quan impartia les seves classes era extremadament senzill i afable, els que foren els seus alumnes sempre el recordem amb la humilitat com tractava els seus malalts i amb la seva forma senzilla la que ens transmetia els seus coneixements.

A l'Hospital Espanyol de Mèxic, el Dr. Alejandro Otero, ex rector de la Universitat de Granada, fou cap del Servei de Maternitat. El Dr. Julio Bejarano treballà inicialment en el leproseri

de Zoquiapan i posteriorment fou el cap de servei de Dermatologia. Va contribuir de forma important amb les seves aportacions sobre els aspectes socials de la lepra a Mèxic. A més de diferents publicacions sobre la seva especialitat, va editar un llibre sobre malalties venèries. En el mateix hospital el Dr. Urbano Barnés fou el cap de servei de maternitat, el Dr. Antonio Encinas de Pediatria i el Dr. Germán García d'Oncologia. El Dr. García ha tingut una vida acadèmica molt activa, ha publicat una important quantitat d'articles sobre la seva especialitat i fou també l'oncòleg de l'antic Hospital Morelos i el creador de la càtedra d'Oncologia a l'Institut Politécnico Nacional i és membre de l'Acadèmia Nacional de Medicina.

També van treballar a l'Hospital espanyol els Drs. Gómez Higuera, Wenceslao López Albo, Sixto Obrador, Rodríguez Mata i Antonio Capella, aquest darrer va ser a més el director l'any 1950.

Per poder assistir als refugiats, els metges espanyols exiliats van crear dues institucions mèdiques la "Médico Farmacéutica" i la "Benéfica Hispana", malgrat que eren institucions no molt grans amb pocs recursos tècnics, ompliren durant aquells anys les necessitats mèdiques dels nou-vinguts. La "Benéfica Hispana" fou fundada i dirigida pel Dr. Joaquín D'Harcourt, cirurgià de formació europea, que cobria una gran quantitat d'àrees. Va publicar alguns treballs però no va tenir participació en la vida acadèmica ni de docència, malgrat que tenia tots els atributs personals per haver-ho fet, doncs era un home d'àmplia cultura mèdica i general.

Un altre cirurgià distingit va ésser el Dr. Jacinto Segovia Caballero, que tam-

poc va tenir activitats de docència ni hospitalàries, però va editar un tractat titulat "Cirugía General y especialidades" en 6 llibres amb la col.laboració dels Drs. Abel Morales, Victoriano Acosta, Manuel Rivas Cherif, José Torre Blanco, Urbano Barnés, Ramón Cerviño i Carles Parés, tots ells metges exiliats espanyols.

En el camp de la docència un nombre de Catedràtics de la Universitat espanyola es van formar a l'Exili; recordarem al Dr. Josep Puche, Catedràtic de Fisiologia a València, Dr. Josep Maria García Valdecasas, Catedràtic de la mateixa assignatura a Salamanca i Granada, Dr. Ramón Pérez Cirera, Catedràtic de Farmacologia a Valladolid, Rafael Méndez, Catedràtic de la mateixa assignatura a Cádiz i Sevilla, Dr. Jesús de Miguel id. en Embriologia, Dr. Antonio Capella id. en Microbiologia, Dr. Isaac Costero Tudanca id. en Patologia, i el Dr. Francisco Guerra en farmacologia.

El Dr. García Valdecasas, autor d'interessants treballs sobre la fisiologia de les càpsules suprarrenals, obtingué en primícia extractes actius. Derivà a la indústria farmacèutica on obtingué un gran èxit i va contribuir al desenvolupament de la indústria a Mèxic. En el seu Laboratori continuà desenvolupant els treballs d'investigació i publicà una obra important "Raíces de la Actividad Mental".

El Dr. Pérez Cirera quan arribà a Mèxic va ser nomenat cap del laboratori de farmacologia del servei de cardiologia experimental de l'Hospital General i poc després va passar l'Institut Nacional de Cardiologia i fou Professor d'aquesta Materia a la Universitat Nacional. Les seves publicacions van ser nombroses, destacant les seves contri-

bucions a l'estudi del calci, la influència de l'éter sobre la toxicitat de la novocaina i l'acció del piramidon sobre el sistema cardiovascular. El Dr. Dionisio Nieto fou Professor de Psiquiatria a la Facultat de Medicina de Mèxic i el Dr. Germán García, un famós canceròleg.

El Dr. Francisco Guerra Pérez Carral, va ésser un distingit farmacòleg. El 1949 va rebre el premi de l'Acadèmia de Sevilla pel seu estudi "Aportaciones de los Médicos, Farmacéuticos y Veterinarios españoles a la obra colonizadora española de América". A Mèxic es dedicà en gran part a l'estudi de la medicina mesoamericana i va fer una traducció parcial del Códice de la Cruz-Badiano.

El Dr. Rafael Méndez, va ser cap del departament de farmacologia del Instituto de Cardiología. Les seves investigacions van tenir repercussió internacional, doncs va contribuir al millor coneixement de l'aplicació dels digitàlics i dels bloquejadors beta-adrenèrgics. Va ser a més professor a la Universitat Nacional i al morir era el cap d'ensenyament a l'Institut de Cardiologia.

Federico Pascual del Roncal que feia poc s'havia especialitzat a Praga, introduí a Mèxic algunes tècniques psicoanalítiques. Va ser professor de Psicoteràpia a la Universitat Nacional i va publicar dos llibres, un sobre psiquiatria infantil i un altre sobre la teoria i pràctica del psicodiagnòstic.

El Dr. Isaac Costero, antic professor de Patologia de la Universitat de Valladolid, quan arribà a Mèxic, va tenir un importantíssim paper en el camp de la Patologia. Va ser el catedràtic d'aquesta matèria a la Universitat i va formar una escola molt important que

deixà els fonaments per el desenvolupament d'aquesta especialitat a Mèxic. Les seves publicacions van ser innumerables a més de publicar un tractat de Patologia, les seves línies d'investigació van ser molt importants en relació a les lesions valvulars de la febre reumàtica, sobre les estructures glòmiques i la seva relació amb la hipertensió i van destacar els seus estudis sobre el cultiu de neurones.

Els que poguérem rebre els seus ensenyaments el recordem amb gran afecte i plaer, la seva enorme simpatia d'aragonès extrovertit, la seva aguda intel·ligència i els seus profunds coneixements, feien que tot semblés fàcil.

A l'Institut Politècnic Nacional, els metges exiliats espanyols també van fer una destacada labor: els doctors Manuel Márquez, José Torre Blanco, Germán García, Antoni Oriol Anguera, Wenceslao Dutrem, Jaume Pi-Sunyer i Bayo i Albert Folch i Pi.

El Dr. Folch i Pi es va formar com a fisiòleg a l'escola del professor Pi Sunyer a Barcelona. Quan ingressà a l'Institut Politècnic, ultra la càtedra i la investigació va fer una tasca impressionant en el terreny de la traducció de textos mèdics, convertint-se en una autoritat i guia. Ell personalment va introduir més de 2.000 textos mèdics de l'anglès al castellà.

El Dr. Pi-Sunyer i Bayo va ser professor auxiliar de la Universitat de Barcelona i havia fet estudis sobre l'equilibri de l'oxidació-reducció tissular a l'Institut de Fisiologia; més tard va seguir treballant en el camp de la Fisiologia i al tornar va guanyar la càtedra de Fisiologia a Santiago de Compostela, però degut al esclat de la Guerra Civil ja no va ocupar la càtedra que havia obtin-

gut.

Quan va arribar a Mèxic va ingressar com a catedràtic de Fisiologia a l'Institut Politécnico Nacional i és considerat com un dels fundadors de l'escola fisiològica de l'Institut. Tres anys més tard va marxar als Estats Units.

El Dr. Manuel Márquez va ser una altra de les grans figures mèdiques dels exiliats espanyols. Era el degà de la Facultat de Madrid i es va exiliar a Mèxic quan tenia 65 anys. Les seves contribucions al camp de l'Oftalmologia van tenir repercussió internacional. Ultra un gran nombre de treballs de l'especialitat, va publicar quatre llibres: "Cuestiones oftalmológicas", "Oftalmología clínica general", "Oftalmología clínica especial" i "Astigmatismo, biastigmatismo y vidrios cilíndricos".

En el camp de la història de la medicina, el Dr. Germán Somolinos d'Ardois ocupà un lloc destacat. El seu interès per la història venia des de que era estudiant, mercès a les inquietuds i ensenyaments rebuts a l'Instituto Escuela de Madrid. La seva obra va ser molt extensa i seria impossible enumerarla, doncs va explorar gairebé tots els camps de la medicina mexicana, va estudiar les cultures Mesoamericanes, va escriure sobre la influència de la medicina indígena sobre la europea, va fer estudis sobre la medicina del segle XVI a la Nova Espanya, sobre les expedicions científiques i sobre la fundació de les acadèmies mèdiques. De les seves investigacions es van publicar diversos llibres, destaquen "Historia y Medicina". El 1960 va ingressar a l'Academia Nacional de Medicina.

Fins ara hem referit els metges que van quedar-se a la ciutat de Mèxic, però és important mencionar la tasca

que van fer molts que marxaren a l'interior del país.

A la Universitat de Puebla, el Dr. Rosend Carrasco i Formiguera, deixeble de l'escola barcelonesa de fisiologia del professor Pi Sunyer i de la de Cannon a Harvard, va ser catedràtic de Fisiologia en aquella ciutat. La seva obra com investigador es destacà pels seus treballs sobre l'hipoglucèmia, la vitamina K, el metabolisme de l'aigua, els preparats d'insulina d'acció prolongada i sobre l'hormona tiroidea.

A Monterrey el Dr. Luis Fumagallo, a més de cultivar l'otorrinolaringologia, va fundar la revista "Monterrey Médico" i els "Archivos Médicos Mexicanos". Va treballar en el servei de gola, nas i orelles de l'Hospital Civil i va impartir classes a la Universitat de Nuevo León. El Dr. Antoni Peyrí i Rocamora, dermatòleg, va treballar una curta temporada en el leproseri de Zoquiapan i després va marxar cap a Monterrey, ocupant la càtedra de Dermo-Sifilografia. A la Universitat d'Hidalgo el Dr. Herraiz Serrano va fundar el museu anatòmic. A la mateixa ciutat Pelai Villar i Canales, va treballar com otorrinolaringòleg i va fundar el primer servei de gola, nas i orelles a l'Hospital Infantil. Va treballar també a l'Hospital Civil i al Centro Neumològic. A més va fundar i dirigir per 14 anys la revista "Acta Médica Hidalguense". Al traslladar-se a la ciutat de Mèxic, va ser el director durant 4 anys d'"Anales de la Sociedad Mexicana de ORL". També a la ciutat de Pachuca, el Dr. Antonio Aparicio Sánchez-Covisa, es va destacar com uròleg, a més de col·laborar intensament a la revista Acta Médica Hidalguense, va ser un dels principals promotors que van permetre la construcció

de la "Casa del Médico Hidalguense".

En altres ciutats els metges exiliats espanyols també van destacar pel seu treball, tal és el cas del Dr. Vicens Ridaura a Tampico, Emili Folch i Guimerà a Torreón, Aransai a Guliacan, Francesc Olsina a San Miguel Allende; aquest darrer va formar part del comitè per a la construcció de l'Hospital Juan Manuel Villegas.

### **ALTRES CAMPS EN RELACIÓ A LA SALUT**

Com afirma Martínez-Palomo (6), queden encara molts espais per investigar, ja que el tema gairebé sempre ha estat analitzat des del punt de vista estrictament mèdic. Manca investigació sobre aquells que cultivaren altres disciplines relacionades amb la salut: en antropologia Joan Comas i Pere Bosch Gimpera ex-rector de l'Universitat de Barcelona; en psicologia José Peinado, Federico Pascual del Roncal; en biologia Faustino Miranda, Enrique Rioja, Cándido Bolívar, Dionisio Peláez; en química José Giral i José Ignacio Bolívar.

### **INDÚSTRIA FARMACÈUTICA**

Aquest és un altre camp molt interessant perquè a partir dels anys 40, els exiliats republicans espanyols hi van ocupar un lloc destacat. Varen fundar varis laboratoris els doctors Jesús Giménez, antic Director General de Sanitat a Espanya, el Dr. Blas Cabrera i el Dr. García Valdecasas ja esmentat. Somolinos

de Ardois (3) assegura que en determinats moments a la indústria farmacèutica gairebé el 90% del personal tècnic i executiu estava format per espanyols exiliats.

### **INDÚSTRIA EDITORIAL**

El mateix va passar a la indústria editorial de llibres i revistes. A més del procés editorial, cal assenyalar que la contribució en publicacions com autors de llibres, articles i monografies, va ser molt important. Somolinos D'Ardois (3) ens diu que el 1965, Esteban Vega, tenia més de 65.000 fitxes recollides, de les quals 3.000 corresponien a medicina.

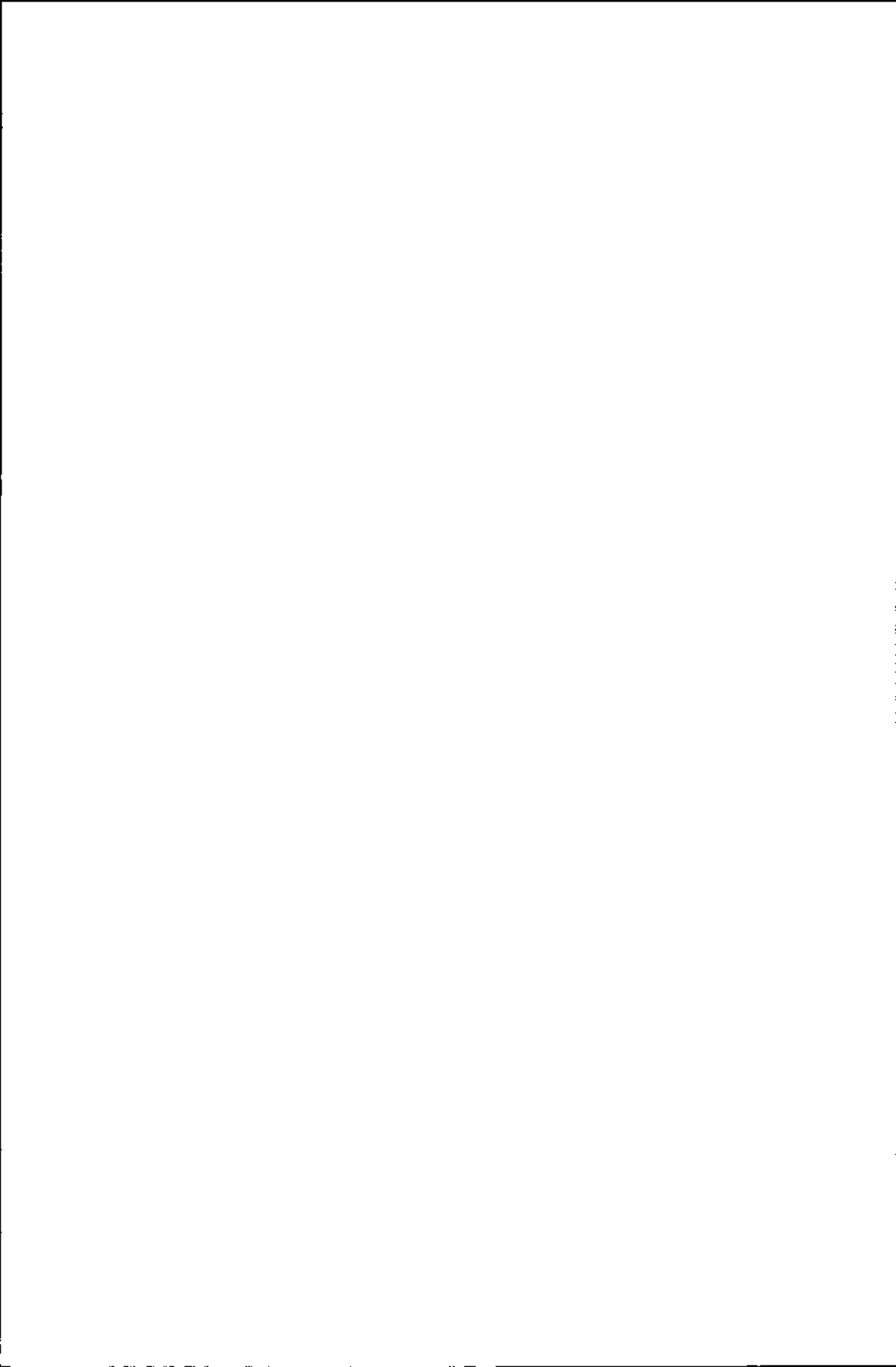
### **CONCLUSIONS**

Arribem així al final d'aquest assaig, nascut del desig de testimoniar, el paper tan important que van tenir els metges de l'Espanya de l'exili a Mèxic. Aquest testimoni presentat en aquest recinte, a més de mig segle d'aquella diàspora, és una excel·lent oportunitat per recordar i honorar a aquells homes i dones.

Vull concloure parafrasejant a Martínez Palomo (6), les seves paraules coincidint amb els meus pensaments i sentiments: "Dels meus mestres republicans espanyols tinc el millor dels records: un codi de valors en els que estan inclosos l'honestetat, la consciència irrompible del deure i la concordància exacta entre els ideals i la forma de vida".

## BIBLIOGRAFIA

1. Somolinos Palencia, J. El exilio español y su aportación al estudio de la historia médica mexicana. *Gaceta Médica de México* 129: 9-98, 1993.
2. De León-Portilla, A. España desde México. Vida y testimonios de trasterrados. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1978.
3. Somolinos D'Ardois, G. Veinticinco años de medicina española en México. *Gaceta Médica de México* 95: 647-657, 1965.
4. Chávez, I. Comentario al trabajo "Veinticinco años de medicina española en México". *Gaceta Médica de México* 95: 658-660, 1965.
5. Vilar Canales, P. Mis médicos mexicanos. Costa-Amic Editores. México, 1989.
6. Martínez Palomo, A. Los republicanos españoles y la investigación médica sobre salud en México. *Gaceta Médica de México* 129: 92-94, 1993.
7. Guarner, V. Contribución a la medicina de México de los médicos españoles de inmigración de 1939. *Gaceta Médica de México* 129: 87-91, 1993.
8. Puche i Manaut, A. Els metges catalans exiliats a Mèxic. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona. Barcelona, 1994.
9. Palabras del exilio. Contribución a la historia de los refugiados españoles de México. Instituto Nacional de Antropología e Historia. México, 1980.
10. Riera Llorca, V. Els exiliats catalans a Mèxic. Curial Edicions Catalanes. Barcelona, 1994.
11. Bladé i Desumvila, A. De l'exili a Mèxic. Curial Edicions Catalanes. Barcelona, 1994.
12. México: Información prioritaria en salud. Secretaría de Salud, Consejo Asesor de Epidemiología. México, 1991.
13. Atlas de la salud. Secretaría de Salud. México, 1994.



# ORIGINALS

## ASMA: INFLAMACIÓ BRONQUIAL Y FUNCIÓ PULMONAR

R. Rodríguez Roisin\*

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, Hospital Clínic,  
Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona.

\*Subvencionado, en parte,  
por el Comissionat per Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (GRQ94-9103)  
y por el Proyecto 94/0896 del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS).

Correspondencia a: Dr. R. Rodríguez Roisin, Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria,  
Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona. Tel/Fax, 323 32 57.

### RESUMEN

Las anomalías de las relaciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) pulmonares son frecuentes en los pacientes con asma bronquial, cualquiera que sea su forma de presentación. Este es el mecanismo principal determinante de las alteraciones gasométricas observadas en la clínica. Existe una disociación espiro-gasométrica, más acentuada cuanto más grave es el asma, que sugiere que la reducción de los flujos espiratorios máximos informaría preferentemente del estado de las vías respiratorias de grande y mediano calibre, mientras que el desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$  reflejaría sobre todo cambios obstructivos, de probable naturaleza inflamatoria, en las pequeñas vías. La eficacia de la vasoconstricción hipóxica pulmonar amortiguaría el grado de alteración del intercambio gaseoso. La inhalación de factor de activación plaquetaria (PAF), mediador inflamatorio invocado en la patogenia del asma bronquial, induce anomalías de las relaciones  $V_A/Q$  similares a las formas clínicas naturales de la enfermedad, en individuos sanos o con asma leve, probablemente por aumento de la permeabilidad microvascular peribronquial. Ello sugiere que el PAF podría jugar un papel clave en el desarrollo de las alteraciones gasométricas que se presentan durante las crisis asmáticas.

### INTRODUCCIÓ

El asma bronquial es una enfermedad respiratoria crónica que provoca una obstrucción generalizada, aunque variable, de las vías respiratorias. Junto con la enfermedad obstructiva crónica

(EPOC), asociación de bronquitis crónica y enfisema pulmonar, es el trastorno respiratorio crónico más frecuente que causa obstrucción al flujo espiratorio en nuestro entorno geográfico. El diagnós-

tico de asma es esencialmente fisiopatológico y se fundamenta en la práctica de la espirometría, a diferencia de los de la bronquitis crónica o del enfisema pulmonar, exclusivamente clínico o anatomopatológico, respectivamente. McFadden y Gilbert [1] han señalado de forma acertada que *"...está de moda caracterizar al asma bronquial en base a los hallazgos relacionados con su patogenia y su fisiopatología, de forma que los conceptos de inflamación e hiperreactividad bronquiales han sido incorporados a su definición..."*. No obstante, debe remarcar que ni la inflamación ni la hiperreactividad de la pared bronquial son exclusivas de la enfermedad y que ambos fenómenos pueden estar presentes en otras enfermedades pulmonares que afecten preferentemente la vía respiratoria, como la bronquitis crónica. Sin embargo, la característica esencial del asma radica en el tipo de inflamación bronquial y en su interacción con la hiperreactividad de las vías respiratorias.

Una de las definiciones más reciente de asma bronquial ha intentado poner en perspectiva los tres rasgos de la enfermedad, a saber la obstrucción reversible del flujo respiratorio y la hiperreactividad e inflamación bronquiales, incluyendo el aflujido y activación de células inflamatorias, la liberación de diversos mediadores activos, la marcada desorganización de células epiteliales y el acúmulo intraluminal de moco [2]. En este contexto, la definición propuesta por un grupo de expertos apunta a: *"...un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias en el que numerosas células, en especial mastocitos y eosinófilos, tienen su protagonismo. En los indi-*

*viduos susceptibles esta inflamación provoca síntomas usualmente acompañados de obstrucción generalizada del flujo respiratorio, aunque variable espontánea o terapéuticamente, y de un aumento de la respuesta de las vías respiratorias a estímulos diversos..."*[2]. Esta revisión pretende repasar algunos de los hallazgos celulares y morfológicos de las vías respiratorias más sobresalientes obtenidos a lo largo de los últimos años en pacientes afectos de asma bronquial. Ello puede ser de utilidad para facilitar la comprensión ulterior de los aspectos fisiopatológicos más destacados del intercambio de gases en esta enfermedad y su posible correlación con uno de los mediadores inflamatorios más potentes invocados en su patogenia, el factor de activación plaquetaria (PAF).

### INFLAMACIÓN BRONQUIAL

Dunnill [3] fue el primero que describió los hallazgos que se observan comúnmente en los pacientes que fallecen durante una crisis de asma. Las vías respiratorias estaban ocupadas por moco viscoso y tenaz y se rodeaban de un parénquima pulmonar sobredistendido. Numerosas vías estaban completamente ocluidas por la impactación de moco, que contenía abundantes eosinófilos y células epiteliales. Histopatológicamente, la fibra muscular lisa de las vías respiratorias estaba engrosada, con hiperplasia e hipertrofia en las de mayor calibre, y se acompañaba de signos edematosos y regenerativos; la submucosa estaba infiltrada por células inflamatorias, mayoritariamente eosinófilos. También se ha demostrado en pacientes que mueren súbitamente de asma [4] que las

vías respiratorias podrían estar intensamente obstruidas sin acompañarse de secreciones mucosas intraluminales.

Con el empleo del microscopio electrónico Laitinen y cols [5] demostraron en pacientes con asma leve y moderada una profunda destrucción epitelial a todo lo largo del trayecto del árbol bronquial. Este daño epitelial no guardaba correlación con el grado de hiperreactividad bronquial subyacente.

Beasley et al [6] estudiaron la celularidad del líquido del lavado broncoalveolar y los hallazgos ultramicroscópicos en pacientes con asma alérgica, antes y después de la broncoprovocación con metacolina, histamina y alérgenos. Comprobaron una marcada inflamación bronquial con diversos grados de infiltración celular cualquiera que fuera la gravedad clínica del paciente y el grado de respuesta a la broncoprovocación. Los hallazgos más sig-

nificativos observados en las biopsias bronquiales incluían el desprendimiento del epitelio respiratorio ciliado, el depósito de colágeno, la degranulación parcial de mastocitos y la infiltración eosinofílica de la lámina propia. Estas lesiones epiteliales tan marcadas también se reflejaron en el líquido del lavado broncoalveolar en el que se observaba un aumento considerable de células epiteliales, que se correlacionaba con el grado de hiperreactividad bronquial frente a histamina (Figura 1). Ello sugeriría que la desorganización epitelial celular jugaría un papel importante en la patogenia del asma. De este modo, el epitelio bronquial anómalo contribuiría a la acumulación intraluminal de moco y, por tanto, al desarrollo de obstrucción al flujo espiratorio, facilitando la exposición de la capa submucosa a estímulos alérgicos o de otra naturaleza.

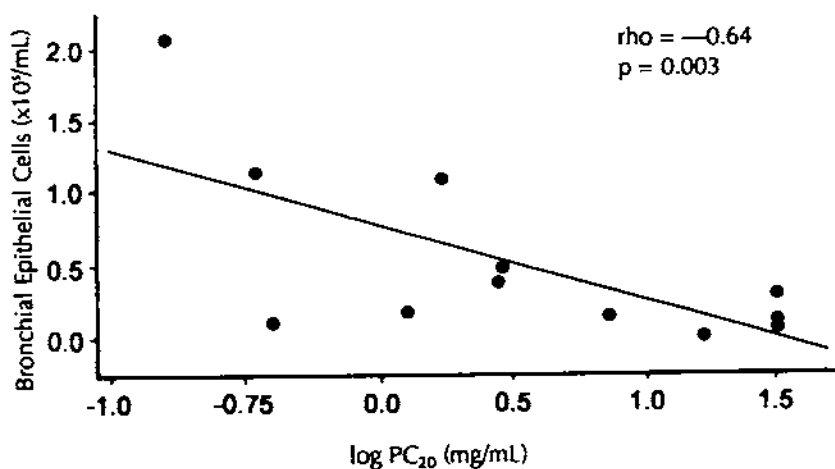


Figura 1. Correlación negativa entre la presencia de células epiteliales en el líquido del lavado broncoalveolar y la hiperreactividad bronquial frente a la histamina, expresada en forma de log PC<sub>20</sub>, en pacientes asmáticos alérgicos. A mayor celularidad, más hiperreactividad. (Tomado de ref 6, con permiso).

Merece reseñarse, también, el trabajo de Bousquets et al [7] que demostró un aumento significativo del número de eosinófilos en sangre periférica en un grupo de pacientes con asma, la mitad de los cuales padecía una forma crónica moderada o grave, hecho que se correlacionaba con la gravedad clínica de la enfermedad y los hallazgos espirométricos. Además, el número de eosinófilos y los niveles de proteína eosinófila catiónica (ECP), un marcador de la activación eosinofílica, estaban aumentados en el líquido del lavado broncoalveolar de estos pacientes y se correlacionaban con los datos clínicos y espirométricos. Estos resultados apoyan la idea que los numerosos eosinófilos hallados en pacientes con asma pueden jugar un papel relevante en la inflamación bronquial de forma que podrían estar involucrados en las anomalías epiteliales bronquiales observadas.

El empleo de anticuerpos monoclonales y de técnicas inmunohistológicas en piezas necrópsicas de pulmones de pacientes fallecidos de asma ha demostrado que la mucosa bronquial presenta un aumento considerable de células inflamatorias, destacando la abundancia de linfocitos T y grandes cantidades de eosinófilos activados [8]. El 40% aproximado de los infiltrados eosinofílicos contenían  $EG_2$ , un marcador de la activación de estas células y de la secreción de proteína catiónica eosinofílica. Destacó que la duración del episodio terminal de un ataque de asma se correlacionaba significativamente con el número total de eosinófilos, de forma que los parámetros celulares eran más abundantes en aquellos pacientes cuya crisis asmática había superado las 24

horas.

Recientemente, Sur et al [9] han demostrado que los casos mortales de asma de inicio fulminante son inmunológicamente distintos de los que se desarrollan más insidiosamente, sugiriendo por tanto que los mecanismos de inflamación y obstrucción de las vías respiratorias estarían claramente diferenciados en cada condición clínica.

Mediante el estudio anatomopatológico del tejido pulmonar de pacientes asmáticos que fallecieron presumiblemente durante un ataque, James y cols [10] concluyeron que la pared de las vías respiratorias estaba engrosada por un proceso inflamatorio crónico. Este hallazgo fue considerado tan relevante como el acortamiento de la fibra muscular lisa que sirve para definir el grado de hiperreactividad bronquial del paciente con asma. Se demostró que el epitelio, la submucosa y la fibra muscular lisa de la pared bronquial estaban engrosados mientras que el acortamiento de la fibra lisa era inferior en los pacientes fallecidos por asma en relación con aquellos que habían muerto sin antecedentes de enfermedad pulmonar aguda o crónica.

El estudio *postmortem* de pulmones de pacientes asmáticos que murieron de una crisis aguda reveló que el calibre de los bronquiolos terminales estaba más estrechado que el de los individuos que actuaron como controles [11]. Los bronquiolos de estos pacientes mostraban una mayor oclusión de la luz junto a un engrosamiento de la capa muscular lisa y un infiltrado inflamatorio más acentuados; la presencia de células mononucleares y eosinófilos contribuía conjuntamente a resaltar el gran aumento

de la inflamación bronquial. Ésta sería atribuida a una combinación de lesiones que pueden sucederse durante el desarrollo de cualquier proceso inflamatorio, a saber la hiperemia vascular, la exudación plasmática y el infiltrado inflamatorio celular. Un hallazgo de interés fue que tan sólo la mitad de las vías respiratorias estaban ocluidas por material inflamatorio, de forma que los pacientes cuyo árbol bronquial estaba vacío podrían corresponder a los casos descritos previamente por Reid [4]. Saetta y cols [11] observaron, por último, que la capa muscular de las arterias pul-

monares próximas a las vías respiratorias ocluidas también presentaban signos inflamatorios que no tenían los rasgos morfológicos propios de la hipoxia crónica, como los comúnmente observados en pacientes afectados de EPOC. Sin embargo, las paredes de los vasos sí mostraban signos inflamatorios, más destacados en las zonas próximas a las vías respiratorias (Figura 2). Estos datos sugerirían que la marcada inflamación de las vías respiratorias se extendería hacia la arteria acompañante, sin poder postularse, no obstante, si estos hallazgos podrían condicionar el comporta-

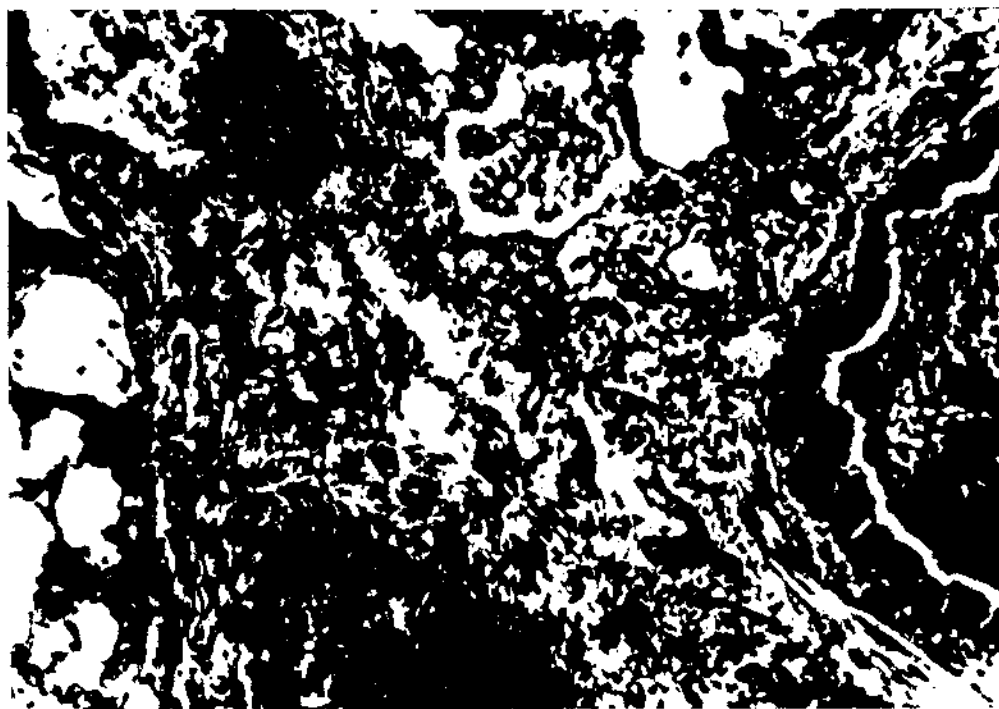


Figura 2. Imagen microscópica de un bronquiolo terminal (flecha), cuya luz está completamente ocluida por un tapón mucoso, y de su arteria pulmonar acompañante (A), en la que destaca un extenso infiltrado inflamatorio situado alrededor de ambas estructuras. Tinción de hematoxilina-eosina. Aumento x160 (Gentileza de la Dra. M Saetta, Padova, Italia).

miento funcional y la hiperreactividad vasculares. Estos autores insistieron en que los cambios inflamatorios de las vías respiratorias más distales podrían influir en las anomalías del intercambio de gases observadas en pacientes con asma durante una agudización [12].

A diferencia del paciente con asma bronquial, Barberà et al [13] han demostrado en el enfermo con EPOC anomalías estructurales en los vasos arteriales pulmonares, caracterizadas esencialmente por un aumento de la capa íntima de las arterias de pequeño calibre. Ello provocaría un mayor deterioro de las relaciones  $V_A/Q$ , mecanismo fisiopatológico principal que regula las alteraciones gasométricas de estos pacientes, y sugeriría que los hallazgos anatomopatológicos vasculares condicionarían la respuesta vasoconstrictora hipóxica pulmonar, haciéndola menos eficaz. Así, cuanto más desorganizada estuviera la pared arterial más alterada, atenuada, sería la respuesta vascular hipóxica. Estas observaciones contrastarían con las descritas en pacientes con asma bronquial [11] cuyo grado de obstrucción bronquial es similar.

### INTERCAMBIO DE GASES

A lo largo de los últimos 15 años se han realizado varios estudios en el campo del intercambio gaseoso empleando la tecnología de los gases inertes múltiples [14]. Este método no sólo facilita la medición directa de las distribuciones de la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar, sino que permite detallar con precisión la interacción entre los factores intrapulmonares, a saber las relaciones  $V_A/Q$  pulmonares, la presencia de un cortocircuito (*shunt*) intra-

pulmonar o la existencia de una limitación de la difusión alveolocapilar de oxígeno ( $O_2$ ), y extrapulmonares, entre los que destacan la fracción inspiratoria de  $O_2$ , la ventilación minuto, el débito cardíaco y el consumo de  $O_2$  [15], determinantes de la oxigenación arterial.

El primer trabajo fue realizado por Wagner y cols [16] en pacientes discretamente sintomáticos afectados de asma leve o moderada de larga evolución. Todos menos uno presentaban cifras normales, o muy poco reducidas, de presión arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ ). Sobresalía la presentación de áreas funcionales en las que primaba la existencia de cocientes  $V_A/Q$  reducidos, cuyos alveolos estarían insuficientemente ventilados pero bien perfundidos, con un patrón bimodal de la perfusión pulmonar. El cortocircuito intrapulmonar era prácticamente nulo, probablemente porque la ventilación colateral facilita el paso de aire a los alveolos más allá de los bronquiolos obstruidos, y el espacio muerto fisiológico se situaba en los límites de la normalidad. En otros estudios, en pacientes con asma leve, estables clínicamente ( $FEV_1 > 90\%$ ;  $PaO_2 > 80$  mmHg) [17-20], se observaron resultados parecidos si bien destacaba que los perfiles de las distribuciones de la perfusión pulmonar eran unimodales aunque ensanchados.

En enfermos con asma crónica grave ( $FEV_1$ , 33-63%;  $PaO_2 > 60$  mmHg), clínicamente estables [21-22], las distribuciones de las relaciones  $V_A/Q$  pulmonares eran también unimodales y amplias, sin que destacase la presencia de cortocircuito o de un espacio muerto fisiológico elevado. Posiblemente, estos pacientes son capaces de mantener unas

cifras relativamente aceptables de  $\text{PaO}_2$ , con escaso desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$ , porque sus vías respiratorias periféricas disponen de menos signos inflamatorios o la vasoconstricción hipóxica pulmonar es más eficazmente activa, o ambos fenómenos simultáneamente. Estos hallazgos contrastarían con los observados en pacientes afectos de EPOC que presentan un grado similar de obstrucción de las vías respiratorias asociado a alteraciones gasométricas características con hipoxemia e hipercapnia arteriales que, en última instancia, pueden ser clínicamente importantes.

En los pacientes con asma aguda grave, las alteraciones de las relaciones  $V_A/Q$  son muy manifiestas y adquieren una dimensión todavía superior [23-26]. Cuanto más graves son las crisis, mayores son los desequilibrios de las relaciones  $V_A/Q$ . Sin embargo, el perfil de estas anomalías no difiere del observado en las formas clínicas más leves, a saber el patrón bimodal de la perfusión pulmonar como determinante principal de la hipoxemia arterial. Ello contrasta con la ausencia de áreas con cocientes  $V_A/Q$  elevados y de un espacio muerto fisiológico elevado; a destacar, también, la ausencia de cortocircuito intrapulmonar, posiblemente por la eficacia de la ventilación colateral. Los pacientes atendidos de urgencias y que fueron remitidos a su domicilio debido a una menor gravedad clínica presentaron desequilibrios de las relaciones  $V_A/Q$  más modestos y su restitución funcional fue completa en pocos días; por el contrario, los pacientes que requirieron ingreso hospitalario necesitaron unas dos semanas para recuperar la normalidad de

la función pulmonar [23].

Los pacientes sometidos a ventilación artificial fueron los que mostraron el patrón funcional más anómalo de todo el espectro de anomalías de las relaciones  $V_A/Q$  [26], con áreas en las que había un gran predominio de cocientes  $V_A/Q$  reducidos, esto es alveolos en los que la ventilación regional estaba muy limitada pero con perfusión conservada. Posiblemente, el empleo de altas concentraciones de  $\text{O}_2$ , que puede abolir el fenómeno de vasoconstricción hipóxica pulmonar, y los efectos suplementarios de elevadas dosis de broncodilatadores, tales como los beta-adrenérgicos selectivos y las metilxantinas endovenosas, fármacos con acción vasodilatadora potencialmente importante, reforzarían la presencia de áreas pulmonares con un predominio de cocientes  $V_A/Q$  reducidos.

### CONNOTACIONES CLÍNICAS

De los trabajos previamente relacionados destacan cuatro connotaciones de interés clínico. El primero hace referencia a que, cualquiera que sea la forma de presentación de la enfermedad y el grado de hipoxemia arterial acompañante, siempre existe un cierto deterioro de las relaciones  $V_A/Q$ , más acentuado cuanto más graves sean las condiciones clínicas.

Segundo, en ninguno de los estudios hubo correlación, o si existió fue más que discreta, entre los hallazgos gasométricos convencionales y los índices funcionales más destacados de las anomalías de las relaciones  $V_A/Q$ . Sólo en dos de ellos se observó que el grado de dispersión de la perfusión pulmonar guardaba una correlación inversamente

proporcional con los niveles de  $\text{PaO}_2$ , con coeficientes de correlación superiores a 0,75 [16,22]. Así, cuanto mayor era el desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$  más reducida era la  $\text{PaO}_2$ . No obstante, las cifras basales de  $\text{PaO}_2$  estaban por lo general considerablemente conservadas y eran, de hecho, más elevadas que las previstas atendiendo al deterioro subyacente de los desequilibrios  $V_A/Q$  pulmonares. Esta relativa buena preservación de los valores de  $\text{PaO}_2$  podría ser debida, en parte, al aumento de la ventilación alveolar o del débito cardíaco, o de ambos factores. Se sabe que el aumento de cualquiera de estos dos factores extrapulmonares juega un papel clave en la optimización de la  $\text{PaO}_2$  [12,15]. A su vez, realiza el papel de los determinantes extrapulmonares que pueden modular el intercambio gaseoso según las condiciones clínicas individuales de cada caso.

En tercer lugar, no pudo demostrarse que hubieran indicios funcionales de limitación de la difusión alveolocapilar de  $\text{O}_2$ , incluso en los casos clínicos más graves [26]. De este modo puede concluirse que, en condiciones basales y respirando aire ambiente, las alteraciones de la oxigenación en pacientes con asma bronquial obedecen principalmente a un desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$  sin que el cortocircuito pulmonar tenga un protagonismo relevante. La hipoventilación alveolar responsable de la hipercapnia acompañante, aunque poco frecuente, jugaría un papel destacado en los casos más graves y complementaría los datos anteriores [27].

El último aspecto a destacar sería la disociación sistemática observada entre

las mediciones de la obstrucción de las vías respiratorias y los índices funcionales que reflejan el intercambio gaseoso pulmonar, cualquiera que sea la forma clínica que adopte la enfermedad [27]. Esta disociación funcional podría reflejar dos fenómenos fisiopatológicos distintos y sugeriría que las anomalías gasométricas no pueden ser inferidas a partir del grado de obstrucción bronquial. En un estudio realizado para determinar la evolución funcional de las anomalías de las relaciones  $V_A/Q$  en pacientes ingresados por sufrir una crisis aguda se demostró que no se podía establecer ningún tipo de correlación interindividual significativa entre los valores de los flujos espiratorios máximos y el deterioro de las relaciones  $V_A/Q$  pulmonares, ya fuera diariamente durante la estancia hospitalaria, ya fuera durante las dos semanas después del alta [23]. Ello sugeriría, por tanto, que los cambios espirométricos indican predominantemente la broncoconstricción de las vías respiratorias de grande y mediano calibre, mientras que las alteraciones de las relaciones  $V_A/Q$  reflejarían sobre todo los cambios que se dan en las vías respiratorias más periféricas. Un trabajo ulterior [25], en el que se estudiaron las posibles diferencias entre la gravedad de la obstrucción bronquial y los cambios en las relaciones  $V_A/Q$  en pacientes con exacerbación grave del asma, según fuesen hospitalizados o remitidos a sus domicilios a partir de su atención en urgencias, confirmó los datos anteriores. Como era de esperar, en el momento de su llegada al servicio de urgencias, tanto el grado de obstrucción bronquial como el deterioro gasométrico fueron muy superiores en los pacien-

tes que fueron posteriormente hospitalizados. Sin embargo, en éstos se observó que las alteraciones espirométricas se recuperaban más rápida y eficazmente que los desequilibrios de las relaciones  $V_A/Q$  mientras que, en los no ingresados, ambos parámetros funcionales evolucionaban favorablemente de forma paralela y similar. Desde el punto de vista fisiopatológico se puede especular con la idea que los pacientes remitidos a su domicilio padecen un grado de inflamación bronquial subyacente menos intenso y agresivo y se recuperan más rápidamente con el tratamiento que aquellos que son hospitalizados, los cuales necesitan a su vez más tiempo para alcanzar la normalidad funcional pulmonar y, también, un mayor esfuerzo terapéutico. Lagerstrand et al [28] han observado experimentalmente en el cobaya tratado con suero salino nebulizado que aparecían anomalías en las relaciones  $V_A/Q$ , similares a las observadas en las formas clínicas naturales de la enfermedad asmática, sin elevaciones de la resistencia de las vías respiratorias. Ello sería otro ejemplo de la disociación entre los hallazgos espirométricos y los gasométricos.

#### **FACTOR DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA**

Hemos demostrado recientemente, en jóvenes sanos y asmáticos [29,30], que la inhalación de PAF provoca transitoriamente rubefacción y acaloramiento faciales, sensación disneica y/o tos, leucopenia en particular a partir de los neutrófilos, aumento discreto de la resistencia de las vías respiratorias y empeoramiento o deterioro, leve o moderado, del intercambio gaseoso sin variaciones

hemodinámicas notables. Merece resaltar que la alteración gasométrica fue consecuencia de un desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$  muy similar al observado en las formas naturales de la enfermedad asmática. Todos estos hallazgos tuvieron su punto culminante a los 5 minutos de la nebulización de PAF y cedieron 45 minutos después. La administración de liso-PAF, un metabolito precursor del PAF, inactivo biológicamente, no alteró ninguna de las variables referidas [29]. Ello indicaría, por tanto, que los cambios post-PAF no pueden ser imputables a la composición bioquímica de la sustancia administrada. El PAF es una sustancia que se ha involucrado en la patogenia del asma y de otros procesos pulmonares, como el síndrome del distrés respiratorio agudo (ARDS), en los que actuaría como mediador inflamatorio.

Si bien las anomalías del intercambio de gases podrían estar ligadas, en principio, al desarrollo de broncoconstricción inducida por PAF, la hipótesis más plausible es que podrían ser atribuidas a un aumento de la permeabilidad vascular del espacio intersticial peribronquial, con edema local secundario. La broncoconstricción provocaría el desarrollo de áreas en las que los alveolos estarían mal ventilados pero conservarían la perfusión; el edema derivado de una permeabilidad microvascular anómala reduciría el calibre de las vías respiratorias, lo que conllevaría también un desequilibrio importante de las relaciones  $V_A/Q$ , indistinguible del observado cuando aumenta el tono del músculo liso bronquial. Estudios *in vitro* realizados en preparaciones aisladas de fibra muscular lisa bronquial han demostrado que el PAF no tiene acción

broncoconstrictora [31] o que ésta puede ser, en todo caso, muy variable [32]. El aumento de la extravasación peribronquial de plasma podría responder a un efecto vasoconstrictor del PAF sobre los vasos de la circulación bronquial, por acción directa sobre el esfínter venoso postcapilar [33]. Ello daría paso a un aumento de la presión hidrostática intravascular con salida de líquido hacia el espacio intersticial, insuficientemente reabsorbido por la red linfática local.

Varios argumentos parecen dar mayor crédito a la hipótesis de la permeabilidad microvascular peribronquial anómala inducida tras nebulizar PAF. En primer lugar, los cambios ventilatorios y de la mecánica pulmonar observados tras la inhalación de PAF fueron más que discretos si se comparan con los detectados a escala gasométrica (25-50% *versus* 100-200%, respectivamente, de incrementos de los valores basales) [29,30]. Segundo, en estudios experimentales en el cobaya se ha demostrado que la inhalación de PAF provoca fundamentalmente edema peribronquial, sin broncoconstricción, si se compara con los efectos de la inhalación de suero salino (placebo) o de 5-hidroxitriptamina o acetilcolina, dos sustancias con conocida acción broncoconstrictora y nulo o modesto efecto edematoso [34]. En tercer lugar, si se comparan los efectos de la broncoprovocación post-PAF en sujetos con asma leve [30] con los inducidos por la metacolina en un grupo similar de pacientes asmáticos [19] se observa que este último agente farmacológico induce proporcionalmente más broncoconstricción que anomalías del intercambio de gases (100% *versus*

25%, respectivamente, de incrementos de las cifras basales) (Figura 3). Ello su-

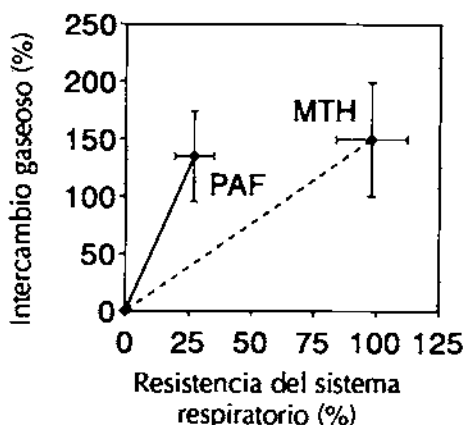


Figura 3. Variaciones del intercambio gaseoso (refleja el deterioro de uno de los marcadores de las relaciones  $V_A/Q$  pulmonares) y de la resistencia del sistema respiratorio, expresados en forma de pendiente (obtenida a partir del porcentaje de cambio  $\pm$ SEM de los valores basales). La pendiente del PAF se desplaza hacia la izquierda y arriba (aumenta cuatro veces) en relación a la respuesta a la metacolina (MTH). Valores aproximados tomados a partir de estudios en sujetos sanos [29] y asmáticos [19,30] (para una mayor comprensión, véase el texto).

geriría que el aumento de la resistencia de las vías respiratorias *per se* no conlleva necesariamente un desequilibrio marcado de las relaciones  $V_A/Q$ , mecanismo principal de la hipoxemia arterial post-broncoprovocación; asimismo, apunta a que no todo deterioro de las relaciones  $V_A/Q$  pueda explicarse exclusivamente en base al desarrollo de broncoconstricción. Se ha observado que los niveles plasmáticos de PAF en pacientes asmáticos, similares a los de individuos sanos en condiciones de estabilidad clínica,

aumentan significativamente durante las exacerbaciones de la enfermedad [35].

En conclusión, el papel del PAF, como mediador de la inflamación bronquial, podría tener un protagonismo relevante durante los ataques de asma al liberarse endógenamente e influir, por tanto, en el

desarrollo de las anomalías gasométricas observadas. Estos resultados aconsejarían el empleo de los nuevos fármacos antagonistas del PAF, como preparados antiasmáticos, potencialmente eficaces en las situaciones más críticamente agudas de la enfermedad.

*Parte de las investigaciones y datos incluidos en esta revisión fueron merecedores del Premio "Severo Ochoa" de Investigación Biomédica 1994 concedido por la Fundación Ferrer Investigación.*

## REFERENCIAS

1. McFadden ER Jr, Gilbert IL. Asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1928-37.
2. NHLB Institute, NIH. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:601-41.
3. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33.
4. Reid LM. The presence or absence of bronchial mucus in fatal asthma. *J Clin Immunol Allergy* 1987; 80(Suppl):415-6.
5. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, and Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599-606.
6. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:806-17.
7. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
8. Azzawi M, Johnston PW, Majumdar S, Kay AB, Jeffery PK. T lymphocytes and activated eosinophils in airway mucosa in fatal asthma and cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1477-82.
9. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:713-9.
10. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:242-6.
11. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:138-43.
12. Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:883-8.
13. Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:352-7.
14. Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine: 1-Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 1994; 49:815-24.

15. Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3:469-82.
16. Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB. Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:511-24.
17. Wagner PD, Hedenstierna G, Bylin G. Ventilation-perfusion inequality in chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:605-12.
18. Young IH, Corte P, Schoeffel RE. Pattern and time course of ventilation-perfusion inequality in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:304-11.
19. Rodríguez-Roisin R, Ferrer A, Navajas D, AGN Agustí, Wagner PD, Roca J. Ventilation-perfusion mismatch after methacholine challenge in patients with mild bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:88-94.
20. Lagerstrand L, Larsson K, Ihre E, Zetterström O, Hedenstierna G. Pulmonary gas exchange following allergen challenge in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:1176-83.
21. Corte P, Young I. Ventilation-perfusion relationships in symptomatic asthma. Response to oxygen and clemastine. *Chest* 1985; 88:167-175.
22. Ballester E, Roca J, Ramis L, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange in chronic asthma. Response to 100% oxygen and salbutamol. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:558-62.
23. Roca J, Ramis L, Rodríguez-Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationships between ventilation-perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1055-61.
24. Ballester E, Reyes A, Roca J, Guitart R, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax* 1989; 44:258-67.
25. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, López FA, Rodríguez-Roisin R. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:579-84.
26. Rodríguez-Roisin R, Ballester E, Roca J, Torres A, Wagner PD. Mechanisms of hypoxemia in patients with status asthmaticus requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:732-9.
27. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine: 3-Bronchial asthma. *Thorax* 1994; 49:1027-33.
28. Lagerstrand L, Dahlbäck M, Hedenstierna G. Gas exchange during simulated airway secretion in the anaesthetized rabbit. *Eur Respir J* 1992; 5:1215-22.
29. Rodríguez-Roisin R, Félez MA, Fan Chung K, et al. Platelet-activating factor causes ventilation-perfusion mismatch in humans. *J Clin Invest* 1994; 93:188-94.
30. Félez MA, Roca J, Barberà JA, et al. Inhaled platelet activating factor worsens gas exchange in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:369-73.
31. Schellenberg RR. Airway responses to platelet-activating factor. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:S28-32.
32. Johnson PRA, Black JL, Armour CL. Platelet-activating factor-induced contraction of human isolated bronchus. *Eur Respir J* 1992; 5:970-4.
33. Chen CH R, Voelkel NF, Chang SW. PAF potentiates protamin-induced lung edema: role of pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 1990; 68:1059-68.
34. Tokuyama K, Lötvalld JO, Barnes PJ, Chung KF. Mechanism of airway narrowing caused by inhaled platelet-activating factor. Role of airway microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1345-9.
35. Kurosawa M, Yamashita T, Kurimoto F. Increased levels of blood platelet activating factor in bronchial asthmatic subjects with active symptoms. *Allergy* 1994; 49:60-3.

## TEMES I NOTICIES D'ACTUALITAT

### S.M. EL REY DON JUAN CARLOS I INAUGURÓ LA NUEVA PLANTA DE LABORATORIOS ALMIRALL

S.M. El Rey Don JUAN CARLOS I visitó e inauguró el 17 de julio de 1995 la ampliación y remodelación de la planta farmacéutica de Laboratorios ALMIRALL en Sant Andreu de la Barca, conjunto de edificios industriales, unos remodelados

y otros construidos recientemente y dotados todos de nuevas y modernas instalaciones, que ocupan una superficie edificada de 30.000 m<sup>2</sup> y han comportado inversiones cuya suma asciende a 7.000 millones de pesetas.



Su Majestad El Rey junto con D. Antonio Gallardo (izquierda) y D. Jorge Gallardo (derecha), consejeros delegados de Laboratorios Almirall, S.A.

La planta ampliada y remodelada comprende edificios destinados a la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y líquidas, un almacén integrado y un centro dedicado a la gestión de calidad y proceso de datos. La automatización cubre todas las fases del proceso de fabricación, desde la recepción de materiales hasta la expedición del producto acabado, que es sometido a un estricto control de calidad.

El Rey llegó a Sant Andreu de la Barca en helicóptero a media mañana, siendo recibido por el Molt Honorable President de la Generalitat Dr. Jordi PUJOL y los consejeros delegados de la empresa Sres. Antonio y Jorge GALLARDO. Al acto de la inauguración concurren numerosos empresarios del sector farmacéutico, así como el Conseller de Sanitat Dr. Xavier TRIAS, el de Economía i Finances Sr. MACIA ALAVE-

DRA, l'Excm. President del Parlament Sr. Joaquim XICOY y el Gobernador civil de Barcelona Sr. Jaume CASANOVAS.

El Monarca y sus acompañantes recorrieron y visitaron las distintas instalaciones de la planta, en alguna de las cuales quiso el Rey fotografiarse no sólo con los hermanos GALLARDO y acompañantes sino también con algún grupo de trabajadoras de los laboratorios. Terminada la visita, el Rey se reunió con el nutrido grupo de personalidades y empresarios invitados al acto, tales como el presidente de la Cámara de Comercio Sr. Antoni NEGRE, el presidente de Fomento del Trabajo Sr. Joan ROSELL y el director del Instituto de la Empresa Familiar Sr. Fernando CASADO.

Antonio GALLARDO, consejero delegado de Laboratorios ALMIRALL, recordó que en 1972 el Rey, entonces



Planta Farmacéutica de Laboratorios Almirall en Sant Andreu de la Barca (Barcelona).

Príncipe, visitó ya la planta para inaugurar sus primeras instalaciones, siendo recibido por Antonio GALLARDO CARRERA, padre de los actuales delegados y fundador de la empresa, fallecido a edad de 79 años en 1988. Tuvo entonces nuestro padre el honor y la satisfacción de presentaros aquel primer fruto de su voluntad y compromiso social de trabajo, que animaron siempre sus esfuerzos.

Como herederos suyos en la dirección de la empresa familiar fundada por él en 1943, hemos procurado seguir su ejemplo de perseverancia y espíritu innovador y nos sentimos muy honrados por la visita de V.M., que muestra el interés y apoyo de la más alta Institución del país a todo lo que ayude al desarrollo industrial de Catalunya y Espanya, tanto por parte del empresariado como de quienes en sus puestos de trabajo contribuyen a convertir los afanes empresariales en realidades tangibles.

A continuación, su hermano Jorge, también consejero delegado de la empresa y además presidente de Farmaindustria, la patronal del sector, destacó el esfuerzo innovador de Laboratorios ALMIRALL, que ocupa a 200 personas en su centro de investigación, sobre una plantilla total de 1.008 empleados, y dedicó el año pasado a investigación y desarrollo 2.680 millones de pesetas, más del 12% de sus ingresos anuales.

Recordó que por las innovaciones técnicas introducidas en sus procesos de fabricación, la empresa ALMIRALL recibió en 1985 el "1º Premi a l'Aplicació de Tecnologia al Procés o al Producte Industrial", cuyo premio otorgado por la Generalitat de Catalunya fue motivo de gran satisfacción para Don An-

tonio GALLARDO padre. Satisfacción que se habría realizado si hubiese previsto la concesión del "1º Premio Príncipe FELIPE a la Excelencia Empresarial, en el apartado de Esfuerzo Tecnológico", otorgado en 1994 por el Ministerio de Industria y Energía, en atención a ser ALMIRALL uno de los laboratorios españoles con mayor número de patentes propias registradas en otros países.

También en 1994, la sede central de la empresa en Barcelona se trasladó a un nuevo edificio, en Ronda Gral. Mitre, donde se ubican las áreas de Dirección, Gestión general y Marketing. La compañía, que prevé alcanzar este año una facturación total de 22.400 millones de pesetas, más de la mitad correspondientes a fabricaciones propias, exporta sus productos farmacéuticos a 135 países y tiene registradas sus patentes en los de tecnología más avanzada: Estados Unidos, Japón, Alemania, Reino Unido y otros.

Como presidente actual de Farmaindustria, Don Jorge GALLARDO aprovechó la presencia de autoridades sanitarias y de numerosos empresarios o representantes de laboratorios farmacéuticos, para subrayar que el acto celebrado era una prueba más de la voluntad empresarial de la industria farmacéutica, que tiene ya una brillante hoja de servicios, tanto por sus logros científicos como por la creación de riqueza y empleo a través de sus inversiones industriales.

En momentos difíciles, que requieren compaginar limitaciones presupuestarias en el consumo farmacéutico con el respeto al tejido industrial y al empleo tan costosos de obtener, Farmaindustria ya dio una importante muestra de res-

ponsabilidad con la rebaja de sus precios en noviembre de 1993. De nuevo ahora ha de dar Farmaindustria un paso más y confía concluir pronto un nuevo acuerdo con el Ministerio de Sanidad, pero esperando que proporcione un marco estable de actuación industrial para los próximos años. La industria ha mantenido siempre actitud de diálogo y de alcanzar acuerdos con la Administración, siempre mejores que bruscas medidas de contención del gasto, a ve-

ces ineficaces y acaso contraproducentes.

Finalmente, en nombre de la familia, la empresa, colaboradores y personal empleado, Don Jorge GALLARDO agradeció a S.M. el Rey el alto honor de su visita y presidencia del acto, así como la asistencia de las autoridades y personalidades invitadas.

S.V.S.

## X PREMIO "SEVERO OCHOA" DE LA FUNDACIÓN FERRER AL DR. ROBERT RODRÍGUEZ ROISIN

El Premio "SEVERO OCHOA" de Investigación Biomédica, instituido por la "Fundación FERRER Investigación" y convocado anualmente desde 1985, ha sido otorgado en su X Edición (convocatoria de 1994) al Prof. Robert RODRIGUEZ ROISIN, Cap del Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria de l'Hospital Clínic i Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, por sus trabajos sobre "Asma bronquial, intercambio de gases e inflamación de las vías respiratorias".

El Dr. RODRIGUEZ ROISIN nació en

1945 y tras licenciarse en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona (UB 1970) y actuar de Médico residente en el Hospital Clínic (1973), fue Clinical Assistant en el Brompton Hospital de Londres y se doctoró en 1975 por la Universidad de Barcelona con tesis dirigida por el Prof. ROZMAN y distinguida con Premio Extraordinario.

Desde entonces trabajó en el Hospital Clínic y Facultad de Barcelona, 4 años como Médico adjunto, 10 años como Jefe de sección y desde 1990 como Cap del Servei de Pneumologia i



Presidencia del acto y entrega del X Premio "Severo Ochoa" de la Fundación Ferrer.

Al·lèrgia Respiratòria. En 1980 fue Postdoc Research Fellow en el Dept. de Medicina de la Univ. de California (San Diego) y desde 1985 es Profesor titular de Medicina en la Facultad de la UB.

En 1992 fue distinguido como Fellow of the Royal College of Physicians of Edinburgh i elegido Presidente de la European Respiratory Society (1992-3). Desde 1994 es Director del Dept. de Medicina de la UB.

De los más de cien artículos publicados sobre sus investigaciones, el más reciente y mejor exponente de las mismas es el preparado por el autor premiado para el presente número de nuestra Revista (pág. 97)

El solemne acto de entrega del X Premio "SEVERO OCHOA" de Investigación Biomédica por "la Fundación FERRER Investigación" tuvo lugar en la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya el 6 de marzo de 1995. Fue presidido por el Honorable Conseller de Sanitat Dr. Xavier TRIAS y los Excmos. Sres. Subdirector Gral. de Biotecnología y President de la RAMC, asistiendo académicos, profesores y numeroso y distinguido auditorio.

En su introducción como Vocal del Patronato de la Fundación, Don Rafael FOGUET mencionó a los premiados en convocatorias anteriores y agradeció al Comité Científico de la Fundación, formado por los profesores GRISOLIA, JANE, de la MORENA, ROZMAN, SÁNCHEZ y VILLANUEVA, su colaboración en la promoción de la investigación y concesión de los premios y becas de la Fundación FERRER.

Destacó el alto nivel de calidad científica de los trabajos y proyectos presentados en la convocatoria de 1994, pro-

cedentes no sólo de prestigiosos centros y universidades de España sino también de otros países, como los del Nacional Cancer Institut (USA). Al Premio "SEVERO OCHOA" optaron 14 candidatos de amplias áreas de la Medicina: Bioquímica molecular y celular, Virología, Genética, Oncología y Trasplantes. A la Beca de Investigación "SEVERO OCHOA" optaron 55 candidatos adscritos a los centros de investigación más importantes de las diversas comunidades autónomas.

El gran número de candidatos obligó al Comité Científico a largos y profundos análisis de los trabajos y proyectos presentados, antes y durante la reunión del Jurado el 5 de diciembre de 1994, hasta que se decidió por unanimidad otorgar el X Premio "SEVERO OCHOA" al Dr. Robert RODRIGUEZ ROISIN y la Beca de Investigación 1994 a Don Pedro FELIZ PEREIRA. Se acordó también aprobar las Memorias presentadas por becarios de años anteriores y su renovación para 1995.

Don Carlos FERRER SALAT, como Presidente de la Fundación, procedió a la entrega del X Premio "SEVERO OCHOA" de Investigación Biomédica al Dr. Robert RODRIGUEZ ROISIN, le felicitó y manifestó su optimismo sobre el futuro de la investigación científica en España.

Abogó por una alianza para la revolución científica: España dedica 0.9% de su producto interior bruto a investigación, cifra muy por debajo de la media europea del 2% y de las medias del 3% alcanzadas en Japón y EE.UU. Espera Don Carlos FERRER que sean los medios de comunicación decisivos para cambiar la mentalidad social del país en favor de la investigación.

S.V.S

## X PREMIO PERIODÍSTICO BOEHRINGER INGELHEIM SOBRE BIOTECNOLOGÍA EN MEDICINA (1994)

EL Premio Periodístico BOEHRINGER INGELHEIM sobre Biotecnología en Medicina, que se viene concediendo en España desde 1985, ha sido otorgado este año en su décima edición (convocatoria de 1994) a los Dres. Antonio SALGADO y Jordi BARQUINERO, por su artículo "Genes para curar", publicado en el Suplemento "Medicina y Calidad de Vida" del periódico La Vanguardia, en el mes de diciembre de 1994.

La decisión del Consejo de Selección del Premio fue acordada en sesión presidida por la Excm. Sra. Ministra de Sanidad y Consumo D<sup>a</sup> María Angeles AMADOR y celebrada en Madrid el 29 de marzo de 1995. Del Consejo de Selección forman parte como Vicepresidente el Conseller de Sanitat de la Generalitat de Catalunya Dr. Xavier TRIAS, como Vocales los profesores Dr. Federico MAYOR, Director Gral. de la UNESCO, Dr. J. Antonio SALVA MIQUEL, Dr. A. SANTOS RUIZ, Dr. Julio R. VILLANUEVA, así como los presidente de la Federación de Asoc. de la Prensa en España, del Col.legi de Periodistes de Catalunya y de la Asoc. Española de Periodismo Científico, y también el Consejero Delegado de Boehringer Ingelheim España.

La entrega del X Premio, correspondiente a trabajos publicados en 1994, tuvo lugar en Madrid el 27 de abril de 1995, en acto académico presidido por la Sra. Ministra D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Angeles AMADOR y en presencia del Sr. Consejero

Delegado de Boehringer Ingelheim España Don Manuel GARCIA GARRIDO, que libraron el Premio a sus ganadores Dres. Antonio SALGADO y Jordi BARQUINERO. Asistieron al acto el Director Gral. de Salud Pública de la Generalitat de Catalunya Dr. Lluís SALLERAS, en representación del Conseller de Sanitat, y vocales del Consejo de Selección, académicos, profesores y distinguidas personalidades científicas y del periodismo.

Tras la entrega del Premio, el personaje científico invitado este año Dr. Francisco J. AYALA –Profesor de Ciencias Biológicas en la Universidad de California (Irvine, USA) y Presidente de la American Association for the Advancement of Science (AAAS)– pronunció una interesante y amena conferencia de divulgación científica, anunciada con el sugestivo título "El mito de Eva". En ella divulgó y defendió la teoría del valor del análisis del ADN mitocondrial como clave para la explicación del origen del hombre moderno.

Con motivo del décimo aniversario del Premio Periodístico sobre Biotecnología en Medicina, el Consejero Delegado de Boehringer Ingelheim España Sr. GARCIA GARRIDO agradeció a los periodistas científicos que hubieran hecho posible el éxito alcanzado por el Premio y felicitó a los ganadores de este año y a los de años anteriores –la mayoría presentes entre los asistentes– por su dedicación y valiosa contribución a

la divulgación de temas científicos en relación con la Medicina y la salud de la población.

Como destacó la Excm. Sra. Ministra de Sanidad y Consumo el año pasado, en el acto de entrega del IX Premio presidido también por ella, resulta evidente que el Premio Periodístico instituido por Boehringer Ingelheim España y sus sucesivas ediciones han contribuido a fomentar el periodismo científico y a divulgar el interés e importancia de la Biotecnología y sus aplicaciones en Medicina (Rev. R. Acad. Med. Catalunya: Vol. 9 N° 26, 120, 1994).

Si el año pasado referimos en nuestra Revista los ganadores del Premio en ediciones anteriores, es oportuno hoy llamar la atención sobre la brillantez del acto académico de entrega del X Premio, por la personalidad del conferenciante Don Francisco J. AYALA y el interés de su discurso. También en ediciones de años anteriores resultaron los actos académicos organizados del ma-

yor interés, tanto por la personalidad de los conferenciantes invitados como por la actualidad de los temas de sus conferencias o seminarios.

Además de las conferencias del Dr. GOMEZ SANTOS ("El último Ochoa", en mayo de 1994) y del Prof. Don Santiago GRISOLIA ("Aspectos genéticos y moleculares de la cirrosis hepática", en abril de 1992), ya referidas en Vol. anteriores de nuestra Revista, conviene recordar por su interés y actualidad en su día las del Dr. Eugenio SANTOS (Biotecnología e investigación en el cáncer", en 1987), las de los profesores Dr. Carlos ALONSO ("Biotecnología y Ciencias de la Salud", en 1989) y Dr. Diego GRACIA "Factores de crecimiento y el control de la expresión genética", en 1990) y la de la Directora del Instituto de Biología Molecular (CSIC) Dra. Margarita SALAS ("Replicación del DNA del bacteriófago PHI-29", en 1991).

S.V.S.

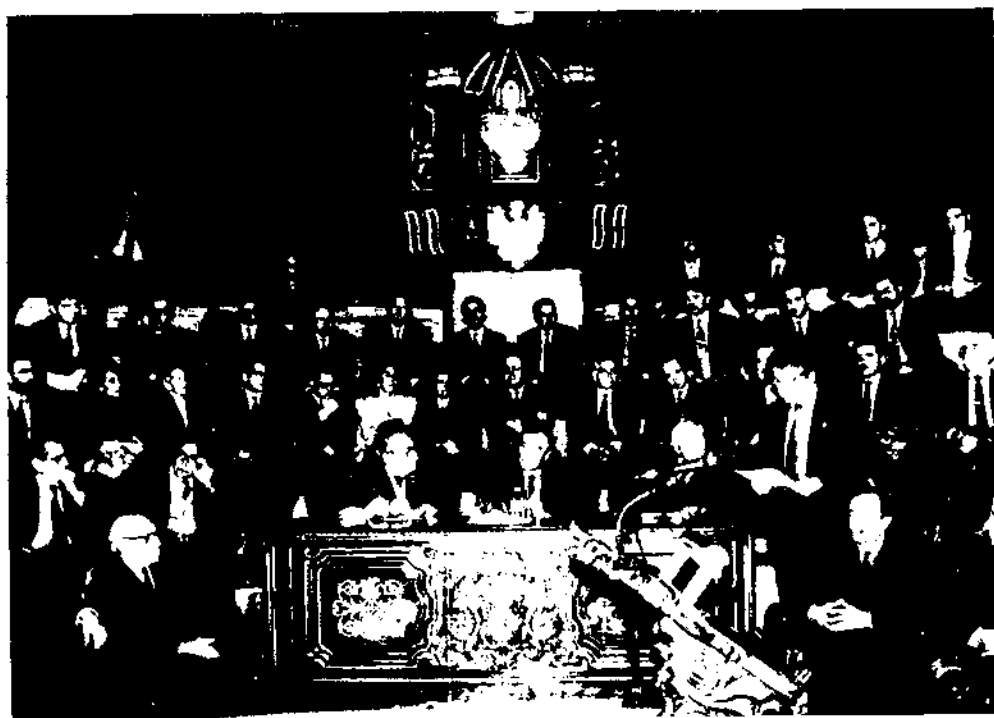
## NUEVA OBRA DE HISTORIA DE LA NEUROLOGÍA EN ESPAÑA Y HOMENAJE AL DR. RODRÍGUEZ ARIAS

El 12 de enero de 1995 tuvo lugar en la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (RAMC) la presentación por Don Pedro LAIN ENTRALGO del libro "Autobiografía de la Sociedad Española de Neurología (1949-1994) y otras Memorias de la Neurología Española", cuya publicación ha sido editada y patrocinada por la "FUNDACION URIACH 1838" (V. mismo N° de esta Revista pág. 119)

El solemne acto fue presidido por el Honorable Conseller de Sanitat Dr. Xavier TRIAS, l'Excm President de la RAMC Dr. Josep LAPORTE, l'Excm

Acadèmic d'honor Don Pedro LAIN ENTRALGO y el Molt il·lustre Acadèmic Presidente de FUNDACION URIACH Dr. Joan URIACH. Además de los presidentes intervinieron en el acto los Dres. Nolasac ACARIN, Julio PASCUAL, Lluís BARRAQUER BORDAS y J. Manuel MARTINEZ LAGE.

Abierta la sesión intervino el Dr. ACARIN, como presidente anterior de la Soc. Catalana de NEUROLOGÍA (SCN) para anunciar que al organizar la presentación del libro se consideró oportuno rendir a la vez homenaje a Don Belarmino RODRIGUEZ ARIAS,



Presentación del libro "Autobiografía de la SEN" en la R. Acadèmia (RAMC).

único superviviente de los fundadores de la Sociedad Española de Neurología (SEN) que además cumple en 1995 el centenario de natalicio. Anunció también que el presidente de la SEN Dr. Hugo LIAÑO no había podido venir por graves motivos personales y leyó su mensaje de adhesión.

Intervino luego el Dr. Julio PASQUAL, presidente actual de la SCN, quien glosó la figura de Don Belarmino comparándola con UNAMUNO y diciendo de éste que podría ser considerado como precursor de la escuela de Neurología.

El presidente de Honor de la SEN Dr. BARRAQUER BORDAS recordó el fecundo historial del Dr. RODRIGUEZ ARIAS y su trayectoria profesional en París, su relación con la Soc. Franç. de Neurología y su interés por la historia de esta especialidad. Su trayectoria pionera fue seguida como ejemplar y modelica no sólo en su época sino también por neurólogos más modernos.

El Dr. RODRIGUEZ ALONSO-CUEVILLAS, hijo del Dr. RODRIGUEZ ARIAS, habló en nombre del padre ausente para agradecer el homenaje y recuerdos a él dedicados y leyó unas emocionadas palabras de Don Belarmino. (PD)

Con respecto a la presentación del libro, el Presidente de la Fundación patrocinadora de la edición Don Joan URIACH manifestó su satisfacción por la publicación de una obra de evidente interés histórico y muy necesaria para dejar constancia y referencias del desarrollo y notables avances de la Neurología española en los últimos cincuenta años. Como obra en la que han colaborado numerosos y valiosos prota-

gonistas de tales avances, será sin duda de referencia obligada en todos los estudios históricos sobre la evolución de la Neurología en nuestro país.

En nombre de los autores, el Dr. MARTINEZ LAGE habló de la génesis del libro y del deseo de lograr que no se perdiera en el futuro el testimonio de los neurólogos que se han distinguido en nuestro país.

Don Pedro LAIN ENTRALGO agradeció que se le hubiera confiado la presentación de esta obra, ya que eso le permitía acercarse a un ambiente que le es muy querido. Como introducción trazó un breve perfil de la moderna Historia de la Medicina y dijo que desde que empezó a ser científica conoció tres paradigmas: la mentalidad anatomoclínica, la mentalidad fisiopatológica y la mentalidad etiológica. La fusión de las tres sería el concepto de la Medicina actual.

A continuación, LAIN recordó brevemente la historia de la Sociedad Española de Neurología, que nació en Barcelona, y la evolución de esta especialidad en nuestro país. Señaló que España no será científicamente lo que debe ser mientras no produzca la ciencia que ha de producir un país de sus características y de 40 millones de habitantes.

Finalmente, tuvo palabras de elogio para el libro "Autobiografía de la Sociedad Española de Neurología", diciendo que tiene vida auténtica en todas sus dimensiones y ofrece una visión humana, irónica, esperanzada, seria y rigurosa de la Neurología española.

Tras la presentación de Don Pedro LAIN, que tuvo el valor e interés de un prólogo para invitar a la lectura del li-

bro, intervinieron con oportunos comentarios los Dres. Josep LAPORTE y Xavier TRIAS y terminó el acto con su

expresión de gratitud y satisfacción por la obra publicada.

Santiago Vidal Sivilla

*P.D.: Nat el 27 de juny del 1895, Don Belarmino RODRIGUEZ ARIAS celebrà l'aniversari centenari el 28 de juny darrer i acudiren a casa seva per felicitar-lo el Presidente de la RAMC Dr. Josep LAPORTE i altres acadèmics.*

## LLIBRES REBUTS

**"Autobiografía de la Sociedad Española de Neurología (1949-1994) y otras Memorias de la Neurología Española"**, por J.M. MARTINEZ LAGE, S. LOPEZ POUZA y E. TOLOSA SARRO. Ed. FUNDACION URIACH, Barcelona 1994 (ISBN: 84-87452-21-3).

Dicen los autores en los Introducción que han querido plasmar la vida de la Sociedad Española de Neurología (SEN) desde su nacimiento hasta el presente y descrita por quienes la animaron y sustentaron, resultando así adecuado el título Autobiografía. Para conseguir el propósito, pidieron la colaboración de todos cuantos ocuparon la presidencia y secretaría de la SEN y se distribuyeron, entre quienes se prestaron como coautores, sucesivos temas o capítulos a fin de describir por orden cronológico desde la gestación, nacimiento y primeros años de la SEN hasta principios de la década actual.

Junto a los autores colaboraron como coautores 13 presidentes o secretarios y se distribuyeron entre todos 18 temas o capítulos:

1. Una semblanza de los fundadores, por L. BARRAQUER BORDAS (Barcelo-

na, 27-4-1923). 2. Cómo se gestó la SEN (1949), por L. BARRAQUER BORDAS. 3. Los primeros años (1949-1955), por L. Oller Daurella (Barcelona, 28-12-1919). 4. Traspasando fronteras (1964-1969), por C. OLIVERAS de la RIVA (Barcelona, 2-1-1914). 5. Un período marcado por los congresos (1969-1973), por L. BARRAQUER BORDAS. 6. Apuntes para la historia, por J.M. ESPADALER MEDINA (Barcelona, 5-5-1925). 7. Un recuerdo personal, por N. ACARIN TUSELL (Barcelona, 28-3-1941). 8. Aires de cambios (1978-1979), por S. GIMENEZ ROLDAN (Madrid, 23-4-1941). 9. Una sociología apasionada de la SEN (1979-1981), por J. M. MARTINEZ LAGE (Betanzos, Coruña, 9-7-1935).

10. El XII Congreso Mundial de Neurología (Kyoto, 1981): una experiencia inolvidable, por M: BALCELLS RIBA (Barcelona, 4-7-1934). 11. Un presidente para el centenario de la Neurología en España, por J.M: GRAU VECIANA (Barcelona, 20-3-1942). 12. Un novato en la secretaría (1984-1986), por C. ROIG ARNALL (Barcelona, 3-7-1950). 13. La auténtica renovación, por J.J. ZARRANZ (Pamplona, 25-11-1944). 14. El

bro, intervinieron con oportunos comentarios los Dres. Josep LAPORTE y Xavier TRIAS y terminó el acto con su

expresión de gratitud y satisfacción por la obra publicada.

Santiago Vidal Sivilla

*P.D.: Nat el 27 de juny del 1895, Don Belarmino RODRIGUEZ ARIAS celebrà l'aniversari centenari el 28 de juny darrer i acudiren a casa seva per felicitar-lo el Presidente de la RAMC Dr. Josep LAPORTE i altres acadèmics.*

## LLIBRES REBUTS

**"Autobiografía de la Sociedad Española de Neurología (1949-1994) y otras Memorias de la Neurología Española"**, por J.M. MARTINEZ LAGE, S. LOPEZ POUSA y E. TOLOSA SARRO. Ed. FUNDACION URIACH, Barcelona 1994 (ISBN: 84-87452-21-3).

Dicen los autores en los Introducción que han querido plasmar la vida de la Sociedad Española de Neurología (SEN) desde su nacimiento hasta el presente y descrita por quienes la animaron y sustentaron, resultando así adecuado el título Autobiografía. Para conseguir el propósito, pidieron la colaboración de todos cuantos ocuparon la presidencia y secretaría de la SEN y se distribuyeron, entre quienes se prestaron como coautores, sucesivos temas o capítulos a fin de describir por orden cronológico desde la gestación, nacimiento y primeros años de la SEN hasta principios de la década actual.

Junto a los autores colaboraron como coautores 13 presidentes o secretarios y se distribuyeron entre todos 18 temas o capítulos:

1. Una semblanza de los fundadores, por L. BARRAQUER BORDAS (Barcelo-

na, 27-4-1923). 2. Cómo se gestó la SEN (1949), por L. BARRAQUER BORDAS. 3. Los primeros años (1949-1955), por L. Oller Daurella (Barcelona, 28-12-1919). 4. Traspasando fronteras (1964-1969), por C. OLIVERAS de la RIVA (Barcelona, 2-1-1914). 5. Un período marcado por los congresos (1969-1973), por L. BARRAQUER BORDAS. 6. Apuntes para la historia, por J.M. ESPADALER MEDINA (Barcelona, 5-5-1925). 7. Un recuerdo personal, por N. ACARIN TUSELL (Barcelona, 28-3-1941). 8. Aires de cambios (1978-1979), por S. GIMENEZ ROLDAN (Madrid, 23-4-1941). 9. Una sociología apasionada de la SEN (1979-1981), por J. M. MARTINEZ LAGE (Betanzos, Co-ruña, 9-7-1935).

10. El XII Congreso Mundial de Neurología (Kyoto, 1981): una experiencia inolvidable, por M. BALCELLS RIBA (Barcelona, 4-7-1934). 11. Un presidente para el centenario de la Neurología en España, por J.M. GRAU VECIANA (Barcelona, 20-3-1942). 12. Un novato en la secretaria (1984-1986), por C. ROIG ARNALL (Barcelona, 3-7-1950). 13. La auténtica renovación, por J.J. ZARRANZ (Pamplona, 25-11-1944). 14. El

funcionamiento interno: una visión crítica (1986-1989), por I. PASCUAL y CASTROVIEJO (Sorzano, La Rioja, 1-6-1934). 15. El comienzo de la Década del Cerebro, por E. TOLOSA SARRO (Barcelona, 7-12-1944). 16. Una época fructífera: la satisfacción del trabajo bien hecho, por S. LOPEZ POUSA (Santiago de Compostela, 31-1-1948). 17. Un testimonio ponderado, por A. CODINA PUIGGROS (Barcelona, 3-2-1934). 18. Una recapitulación valiente. Los nuevos retos, por R. ALBERCA SE-RRANO (Murcia, 14-7-1937):

Después de la portada del libro y bajo el título "Quién es quién", el Dr. MARTINEZ LAGE resume en 20 páginas el "curriculum vitae" de todos y cada uno de los 22 autores y coautores, adjuntando las correspondientes fotografías y contribuyendo todo al valor ilustrativo e informativo de la obra. (En las series de capítulos aquí referidos se indican lugar y fecha de nacimiento de cada autor).

La inclusión de las listas de miembros de las Juntas Directivas que se sucedieron desde la primera en 1949 hasta la elegida en diciembre de 1993, así como la relación de Socios de Honor nombrados en sucesivas reuniones o asambleas, contribuyen también al valor informativo del libro.

Como apéndice de la historia de la SEN y bajo el título "Otras Memorias de la Neurología Española", los autores consideraron oportuno añadir cinco artículos sobre acontecimientos o figuras de la Neurología española, singularmente de la madrileña, que discurrieron antes del nacimiento de la SEN o al margen más o menos próximo o lejano de la misma. Tales artículos y sus coau-

tores son los siguientes:

1. Diez años de Seminario Neurológico de Invierno (SNI), por G. DELGADO BONA (Tudela, Navarra, 18-11-1945).
2. La Neurología en Madrid (1860-1980), por A. GIMENO ALAVA (Pamplona, 13-9-1932).
3. Tres décadas clave para la Neurología madrileña (1940-1970), por E. VARELA de SEIJAS SLOCKER (Madrid, 23-11-1931).
4. La figura de Alberto RABANO, por M. PASTOR CRUZ (Madrid, 7-7-1942).
5. ¿Exceso de neurólogos en el año 2000?, por E. BERMEJO PAREJA (Madrid, 16-1-1945).

Al interés y amenidad del texto (de 370 pág.) contribuye su profusa ilustración con unas 150 fotografías, la mayoría en color y todas muy bien seleccionadas y distribuidas en los distintos capítulos. Como destacan los autores en la Introducción, "La ayuda editorial de Montserrat TRUJOLS CALVO, de la Fundación y Centro de Documentación URIACH ha sido de todo punto decisiva para lograr la calidad de presentación, el diseño artístico y el buen arte", que permiten a todos sentirse orgullosos de la publicación.

Santiago Vidal Sivilla

**"PALEOPATOLOGIA. Los primeros vestigios de la enfermedad" (Segunda Parte)** por Domingo CAMPILLO, Prof. de Historia de la Ciencia en la UAB. Vol. nº 5 de la Colección Histórica de Ciencias de la Salud. Ed. FUNDACION URIACH 1838 Barcelona 1994 (ISBN: 84-87452-19-1 Vol II).

La segunda parte de la obra "Paleo-

patología" de CAMPILLO, publicada por FUNDACION URIACH 1838 como Vol. nº 5 de la Colección Histórica de Ciencias de la Salud, abarca 125 páginas e intercala, además de algunas tablas y cuadros sinópticos, unas 150 figuras de fotografías o esquemas, la mayoría en color, que ilustran y complementan el texto como en la primera parte.

De sus 8 capítulos, numerados en correlación con los 9 de la primera parte, los primeros (X, XI, XII y XIII) describen remotos vestigios de enfermedades localizadas en diversas regiones o aparatos (otorrinolaringológicas, estomatológicas, intratorácicas, digestivas, urogenitales y neurológicas) y los últimos aportan comentarios o conclusiones en relación con la Paleopatología en general: XIV. Patología en la Prehistoria en relación con la dieta, el habitat y el modo de vida, XV. Pseudopatología, XVI. Prácticas rituales, y XVII. la enfermedad a través de los tiempos.

Interesante en particular es el capítulo XI. Paleorestomatología, por la importancia de los hallazgos sobre dentición y estado de los dientes, dependientes principalmente de los hábitos alimentarios en distintos lugares y épocas y también a veces de prácticas rituales (cap. XVI).

Otro capítulo de interés particular es el XII. Cirugía prehistórica, que expone con detalles curiosos, los hallazgos de trepanaciones craneales, de significación e interpretación variables según épocas y lugares. Algunos de tales hallazgos pueden ser vestigios de prácticas rituales (cap. XVI).

En el capítulo XV. Pseudopatología, el autor previene contra interpretacio-

nes precipitadas o erróneas, por posibles artefactos en los vestigios, debidos a acciones o efectos acaecidos a lo largo del tiempo (presión de las tierras, cambios físicos-químicos o biológicos naturales) o bien, a incidencias durante las excavaciones o en las técnicas radiográficas.

Como en la 1ª parte, el autor adjunta al final un Glosario terminológico, por orden alfabético, definiendo brevemente las denominaciones convencionales y usuales entre los especialistas en Arqueología y Paleopatología, así como una Bibliografía resumida de las publicaciones de referencia, limitada a las más esenciales y recientes.

En todo demuestra el autor erudición admirable y preparación y experiencia extraordinarias, que acreditan al Dr. CAMPILLO como pionero indiscutible de la Paleopatología en España. También la Fundación URIACH puede enorgullecerse de ser la primera en promover y patrocinar la difusión y divulgación de la Paleopatología en lenguas hispanas (de las dos partes de la obra se han editado simultáneamente una versión en castellano y otra en catalán).

Santiago Vidal Sivilla

**"Hematología Clínica" Tercera edición**, por J. SANS- SABRAFEN (Director) y C. BESSES RAEBEL, R. CASTILLO COFIÑO, L. FLORENSA BRICHS, P. PARDO PERETE, J.L. VIVES CORRONS y S. WOESNER CASAS. Ed. Mosby/Doyma Libros, Barcelona 1994 (ISBN: 84-8174-044-6).

La Hematología clínica es tan amplia que difícilmente puede un sólo autor

dominar todos los temas y es gran acierto del director de la obra haber conseguido la colaboración de buen número de especialistas. El libro abarca 38 capítulos y el número de colaboradores asciende a 35 e incluye a catedráticos y profesores titulares de varias universidades.

Esta obra de SANS SABRAFEN, por el número y valía crecientes de sus colaboradores, llega a ser el primer tratado español de Hematología Clínica y tan bien documentado que puede servir de consulta incluso a especialistas. En cada una de las enfermedades se aportan todas las variantes y datos necesarios para precisar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

En esta tercera edición, profundamente renovada tanto en autores como en capítulos (los 56 de la segunda edición se reducen a 38 y en algunos de los nuevos capítulos más concentrados colaboran dos o tres autores), se han suprimido los capítulos dedicados a describir las técnicas de laboratorio empleadas para el diagnóstico hematológico (punciones de médula ósea, bazo y ganglios, técnicas de citoquímica, citogenéticas y de cultivos in vitro, etc) que no son tanto de la competencia del hematólogo clínico, si bien ha de conocer éste sus fundamentos, valorar sus resultados y aplicarlos al diagnóstico y tratamiento.

Todos los capítulos, además de cambiados, están muy puestos al día. Los dedicados a estudio y tratamiento de afecciones malignas de los órganos hemopoyéticos son los de mayores modificaciones con respecto a ediciones anteriores, ya sea por variaciones clínicas o bien por intentos de mejorar los trata-

mientos. La aplicación de nuevos métodos para determinar factores de riesgo y la introducción de nuevos agentes en quimioterapia han merecido especial atención, así como la de coadyuvantes para mejorar los resultados de los trasplantes de médula ósea. De ellos apenas se tenía experiencia en la edición de 1988 y, además, se ha desarrollado en los últimos años otro tipo de trasplantes, los de células germinales en sangre periférica.

En las leucemias agudas mieloblásticas y sus variantes, con el tratamiento mixto de quimioterapia y TAMO (Trasplante Alogénico Médula Osea) se obtienen, en adultos de menos de 50 años, un 20% de curaciones a los diez años de tratamiento. En la leucemia aguda linfoblástica, especialmente en niños, se puede llegar a un 70% de curaciones a los 10 años de tratamiento y hasta el 30% en adultos.

En las leucemias mieloides crónicas de los adultos, los resultados no son tan favorables. En cambio, las linfoides crónicas responden muy bien a los tratamientos actuales, descritos en el capítulo correspondiente. De la enfermedad de Hodgkin se mencionan elevados porcentajes de curación y de los linfomas no Hodgkinianos, los resultados dependen del grado de malignidad: de los de bajo grado sobreviven a los 10 años un 45% y de los de más alta malignidad un 23%. En el mieloma sólo sobreviven el 2% a los 10 años.

Los resultados mencionados se han obtenido con protocolos de tratamiento aplicados en los años 80, siendo de esperar que con los protocolos actuales se obtengan dentro de 8 ó 10 años resultados muy superiores.

Josep Vives Mañé

## «In Memoriam»

### JOSEP M.<sup>a</sup> VILASECA I SABATER 1905-1994



El 21 de desembre del 1994 morí a Barcelona l'estimat amic i Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Josep M.<sup>a</sup> VILASECA i SABATER, Director del Departament Central de Radiodiagnòstic de l'Hospital Clínic i Facultat de Medicina de Barcelona, ben conegut per les seves aportacions al progrés i aplicacions clíniques del Radiodiagnòstic.

Nasqué a Calonge (Baix Empordà) el 8 de desembre de 1905, com a tercer d'un seguit de 4 fills: Carme (1901), Lluïsa (1902), Josep M.<sup>a</sup> i Martí (mort de nadó). Els pares, Jaume VILASECA i Llúcia SABATER, nats també a Calonge, s'havien casat tard, ella a 30 i ell a 37 anys i amb 10 o 12 viscuts a l'Havana, treballant o negociant i també lluitant contra els Estats Units (1898). Als 10 anys de matrimoni morí la mare (1909) deixant tres fills petits, dels que tindria cura el pare amb l'ajut de Rosa, minyona com de família. El pare, de capteniment sempre modest i retirat a Calonge, moriria a 76 anys (1939).

Després d'aprovar el batxillerat com alumne lliure a l'Institut de Girona (1918-24), Josep M.<sup>a</sup> VILASECA cursà el preparatori de Ciències i tot seguit la llicenciatura en Medicina a la Facultat de Barcelona (1925-31), amb dedicació i resultats excel·lents: es distingí en assignatures clíniques i sobretot en Patologia mèdica, guanyant plaça d'alumne intern a la Clínica Mèdica A (1929), que dirigia llavors el professor Agustí PEDRO i PONS.

La vocació mèdica l'havia sentit ja de petit, admirant a l'oncle Genís PONSJOAN, germà de l'àvia materna i metge molt popular i estimat a Calonge. Veient que no podria el pare pagar les despeses d'estudiar a Barcelona, Josep M.<sup>a</sup> treballà durant els estudis com a dependent de farmàcia, fins que s'incorporà a la consulta privada del Dr. PEDRO i PONS, escollit per a fer d'ajudant de qui era el seu mestre més estimat a la Facultat. En l'honrosa i profitosa tasca el succeiria anys després el Dr.

FARRERAS VALENTI.

Llicenciat el 1931 amb qualificació d'excel·lent, Josep M.<sup>o</sup> VILASECA seguí la formació i preparació de postgrau a la Clínica Mèdica A, essent nomenat Ajudant de classes pràctiques de Patologia mèdica del 1932 al 1936. A més, el Dr. PEDRO i PONS li confià d'antuvi la missió d'organitzar i dirigir un gabinet de radiologia i un arxiu de radiografies, a fi de disposar de mitjans de radiodiagnòstic adequats a la Clínica Mèdica A i més a l'abast dels seus metges i alumnes.

Per l'encert dels seus dictamens, al nou servei de radiodiagnòstic dirigit per VILASECA acudien molts pacients, tan de la Mèdica A com enviats per metges d'altres clíniques de l'Hospital i també de consultes externes. Entre tants pacients, es trobaven sovint imatges molt demostratives i d'algun interès per a publicar o incloure a l'arxiu de radiodiagnòstic, i així creixia aquest i es publicarien els primers treballs de radiodiagnòstic abans de 1936.

Acabada la guerra espanyola, VILASECA es reincorporà a la Clínica Mèdica A com Ajudant honorari de Patologia mèdica i seguí dirigint el servei de radiodiagnòstic fins el 1946, any en que obtingué, per oposició i votació unànime del tribunal, la plaça de metge radiòleg i Cap del Departament de Radiologia de l'Hospital Clínic i Facultat de Medicina, llavors vacant per jubilació del Dr. COMAS LLABERIA (1874-1956).

El títol de Doctor l'obtingué VILASECA el 1951, a la Universitat de Madrid i amb la tesi "Estudio radiológico de las pequeñas articulaciones en las dismorfogénesis lumbosacras", basada en aportacions originals i distinguida amb

la màxima qualificació d'excel·lent. Tal estima es realçaria sempre més en futures ponències i publicacions del Dr. VILASECA, doncs essent la radiologia de la columna vertebral variada i amb múltiples implicacions clíniques segons les regions, seria alhora el seu capítol preferit.

Com a Director del Departament Central de Radiologia i malgrat les penúries de l'Hospital Clínic, el Dr. VILASECA millorà els mitjans disponibles, procurà rodejar-se de bons deixebles i es dedicà sobretot a tasques docents i científiques. Durant més de 30 anys dirigí personalment sessions pràctiques de radiodiagnòstic, a fi de revisar les radiografies obtingudes i discutir-ne la interpretació, contrastant-les si calia amb l'Arxiu de Radiodiagnòstic, ordenat per lesions i malalties i quines imatges podien servir d'exemples a publicar en ponències o articles.

Sota el guiatge d'un mestre com el Dr. VILASECA i amb la lliure participació de metges tan del Clínic com d'altres hospitals, aquelles sessions de seminaris pràctics, prosseguides amb constància i sense presumció, acreditarien al Departament de Radiologia de l'Hospital Clínic com a primera escola de Radiodiagnòstic a Barcelona i entre les pioneres a Espanya.

A més de seminaris diaris, el Dr. VILASECA organitzà gairabé tots els anys cursos monogràfics de Radiodiagnòstic de diverses malalties o especialitats: de "Técnica i Diagnóstico Radiológico de las enfermedades osteoarticulares" (1946-47) i en anys següents sobre Radiodiagnòstic d'aparell respiratori, de digestiu, de malalties òssies, d'afeccions de columna vertebral i altres. En cada

curs feia ell 2 ó 3 lliçons i encarregava la resta a especialistes.

També ell era sovint invitat a participar en cursos monogràfics d'altres centres o especialitats, aportant iconografia i experiència pròpies sobre capítols o problemes de Radiodiagnòstic. Tals col·laboracions, una trentena entre cursos de Reumatologia, Patologia digestiva, respiratòria, neurològica, endocrina i altres, comportarien conferències a Barcelona, València, Mallorca, Madrid, Valladolid i altres indrets d'Espanya.

En cursos i seminaris demostrava VILASECA gran domini tan de tècniques com dels avenços del Radiodiagnòstic arreu i en tots els capítols, un domini tanmateix sorprenent perquè s'havia format i perfeccionat no a l'estranger sinó com autodidacte, amb pocs mitjans i treballant en tasques de cada dia. Amb el desgavell de les guerres espanyola i mundial (1936-45) no pogué anar a congressos o centres estrangers i sols rebria revistes i llibres, tals com recents edicions alemanyes de l'obra "Röntgen-Diagnose" de SCHINZ i col. (la versió espanyola del 1932 havia animat i afermat la seva vocació).

A més de revisar la traducció de l'obra de SCHINZ en 3 noves edicions de 4 volums (Salvat Ed. Barcelona 1953, 1956 i 1971) i de traduir "Elements de Semiologie Radiologique" (Ed. Ateneo, Barcelona 1969), el Dr. VILASECA participà en les 5 edicions de l'obra "Patología y Clínica Médicas" dirigida pel Prof. PEDRO i PONS, i fou coautor de llibres monogràfics importants.

Com autor o en col·laboració publicà més de cent treballs en revistes mèdiques importants, espanyoles o estrange-

res. Participà en més de trenta congressos arreu del món, sovint com a ponent o delegat de la Soc. Española de Radiología y Electrología Médicas (SEREM), de la que fou fundador i impulsor des del 1946, Vicepresident 2 vegades, President el 1958 i tot seguit President d'Honor. De la Soc. de Radiologia de Catalunya en fou elegit secretari el 1935 i President el 1955, assumint el 1968 la Vicepresidència de l'ACMCB.

Mereixé també moltes distincions: Membre d'Honor de societats europees i americanes de Radiologia i d'altres especialitats, Vocal o secretari de Comitès internacionals de revistes europees o iberoamericanes, Medalles d'Or de la SEREM per l'organització de congressos de Radiologia com l'Europeu del 1967 a Barcelona i l'Internacional del 1973 a Madrid.

Pròxima la seva jubilació, els socis de la SEREM, radiòlegs d'arreu d'Espanya i gairebé tots deixebles d'ell a Barcelona, acordaren dedicar-li un homenatge i anomenaren "Seminarios VILASECA SABATER" els de tardor a celebrar el 1975 a Madrid, que començaren amb una sessió de records i agraïment sobre l'obra i figura del primer mestre del Radiodiagnòstic a Espanya.

Bo i jubilat com a radiòleg de l'Hospital, seguia el Dr. VILASECA en plenitud de facultats i atenent la consulta privada, compartida des del 1935 amb l'amic Dr. PARES VILAHUR i després amb els deixebles Drs. FONT PONJOAN i BARCELO MATAS. Treballador i ordenat, acudia puntual al despatx tots els dies, matí i tarda, menys els de fi de setmana i vacances d'estiu, que passava amb la família a Calonge, on era molt estimat de tothom. Per tal estima i arrel

de precís dels veïns, l'Ajuntament acordà el 28 de novembre del 1978 nomenar al Dr. VILASECA "Fill Predilecte de Calonge, en atenció a les seves qualitats personals i mèrits professionals", i posar el seu nom a un carrer de la Vila.

Elegit per la nostra Reial Acadèmia a fi d'ocupar la vacant deixada pel Prof. Vicenç CARULLA RIERA, ingressà el Dr. VILASECA el 16 de juny del 1974, amb un discurs admirable sobre "Importancia de la Radiología en Diagnóstico y Terapéutica de los Tumores del Hueso", seguit de contestació no menys lluïda del Prof. Pere PIULACHS OLIVA.

Acadèmic conscient, el Dr. VILASECA assistia assíduament als actes i sessions de la Reial Acadèmia. Assabentat al maig del 1994 de que li corresponia per torn pronunciar el discurs en la sessió inaugural de gener del 1995, acceptà amb il·lusió i dedicà tots els dies de fi de setmana i d'agost a preparar el text del discurs a Calonge. Coincidint el 1995 amb el centenari del descobriment de RONTGEN, el titulà "El primer

centenari del descobriment dels Raigs X. Història de la Radiologia Diagnòstica al nostre país. Diagnòstic per la Imatge" (Rev. R. Acad. Med. Catalunya: Vol. 10 N.º 28, 15-25, 1995).

El dia que complí 89 anys (8-12-1995) feia ja setmanes que tenia acabat el text del discurs i havia insinuat que si no arribés a pronunciar-lo, desitjaria que el llegís el seu gendre Dr. POU SERRADELL. Res feia preveure tal eventualitat i el 20 de desembre anà al despatx com de costum, però a la tarda sortí més aviat perquè no es trobava bé i, sense semblar greu, empitjorà el dia següent i no es pogué evitar que morís al migdia.

Descansi en pau l'estimat amic i Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Josep M.ª VILASECA i SABATER i rebin la seva vídua D.ª Anna BUSCA i RIBAS, fills M.ª Antònia i Adolf POU SERRADELL, néts Alex, Raimon, Marc, Roger i altres familiars el sentit condol de la nostra Corporació.

## «In Memoriam»

### JOSE-ANTONIO RODRÍGUEZ SORIANO 1921-1994



El 27 de agosto de 1994 falleció en Barcelona el Dr. José-Antonio RODRÍGUEZ SORIANO, Académico Correspondiente de nuestra Corporación y prestigioso ginecólogo. Nacido el 19 de marzo de 1921 en Castellón de la Plana, cursó el bachillerato en el Instituto de Palma de Mallorca (1939), estudió Medicina en la Facultad de Barcelona, licenciándose con sobresaliente en 1945, y se doctoró en la Universidad de Madrid, con tesis de sobresaliente en 1951.

De estudiante ya se distinguió en Ginecología y Obstetricia, consiguiendo sendas matrículas de honor y plaza de alumno interno en el Servicio que dirigió Don Víctor CONILL MONTOBBIO hasta su jubilación en 1956 (cátedra II de Obstetricia y Ginecología desde 1950, tras suceder Don Manuel USAN-DIZAGA a Don Pedro NUBIOLA en la cátedra I). Ya licenciado, José-Antonio prosiguió su formación de ginecólogo y también de Obstetricia en dicho Servi-

cio, donde actuaría de Jefe Clínico y Ayudante de clases prácticas de 1950 a 1957.

Si bien se formó con orientación ginecológica, su preparación se cimentó en amplias bases anatómicas y anatomopatológicas. Cursadas en Barcelona las asignaturas de doctorado y haciendo la tesis en el laboratorio de Anatomía dirigido por Don Salvador GIL VERNET, tuvo RODRÍGUEZ SORIANO la oportunidad de practicar disección y enseñar Anatomía, actuando de profesor Adjunto de Técnica anatómica II de 1947 a 1957.

Por otra parte, había procurado adiestrarse en técnicas anatomopatológicas de aplicación ginecológica en el laboratorio de Anatomía patológica de Don Julio G. SANCHEZ LUCAS, de cuya cátedra había sido alumno interno e incluso Ayudante de clases prácticas (1945-46) y a cuya ayuda recurría cuando practicaba y examinaba frotis vaginales o legrados en Ginecología.

Con buen bagaje de trabajos y publicaciones y gran experiencia docente y asistencial, el Dr. RODRIGUEZ SORIANO obtuvo en 1964 por concurso la plaza de Director del Servicio de Ginecología del Hospital del Sagrado Corazón. Este añejo Hospital, tan célebre por la aureola de CARDENAL y su escuela, estaba entonces en trance de ampliación y renovación que comportaría profundos cambios socioeconómicos, estructurales y funcionales. Se habían iniciado en 1962 y se sucederían en varias etapas, jalonadas por la inauguración de la nueva Policlínica (1971) y nuevo Hospital (1976) y por la venta de todo a la Mutualidad "Quinta de Salut L'Aliança" (1980).

Desde su incorporación, el Dr. RODRIGUEZ SORIANO participaría con ilusión en los proyectos de modernas instalaciones para el futuro Servicio de Ginecología, así como en la organización inmediata del personal y medios necesarios para poner en marcha enseñada las iniciativas proyectadas: Dispensarios principal y especiales (de esterilidad y fertilidad, de ginecología endocrina, patología mamaria y otros), Quirófano para operaciones de Ginecología, Laboratorio de citología e histopatología ginecológica, Unidades de lucha contra cáncer genital y mamario.

En 1980, 16 años después, todo lo proyectado funcionaba en plenitud y el Servicio de Ginecología era conocido como uno de los mejores, no sólo en el nuevo Hospital y Policlínica del Sagra-

do Corazón sino también entre otros de Barcelona y España. Desarrolló además destacadas labores docentes y de investigación, como cursos monográficos profesados por personal propio y de otros centros y publicación de trabajos o ponencias en revistas o congresos.

Como autor único o en colaboración, el Dr. RODRIGUEZ SORIANO publicó un centenar de artículos y participó en numerosos congresos, a veces como ponente en temas de ginecología endocrina, que fueron siempre de su mayor interés. Era miembro destacado de varias sociedades nacionales e internacionales, no sólo de Ginecología y Obstetricia sino también de Citología, de Endocrinología, Oncología y otras.

Desde 1955 era Académico Correspondiente de nuestra Real Academia, en Virtud del Premio "Anales de Medicina y Cirugía" que obtuvo en concurso de 1954, por el trabajo "Bases fisiológicas, indicaciones y peligros de la terapéutica con estrógenos en la mujer", de cuyas aportaciones originales publicaría luego algunos artículos en revistas o congresos ulteriores.

Descansi en pau l'estimat amic i molt digne Acadèmic Dr. José-Antonio RODRIGUEZ SORIANO i rebin la seva vídua D.<sup>a</sup> Carmen MUÑOZ DOÑATE, fills M.<sup>a</sup> Carme, Luis-José, Antoni i Concepció, germans i altres familiars, el sentit condol de la nostra Corporació.

Santiago Vidal Sivilla

## 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

### ARTÍCLES

- INTERACCIONES ENTRE TÓXICOS, INFLUENCIA DEL ESTRÉS  
MATERNO SOBRE LA TOXICIDAD EMBRIOFETAL DE SUSTANCIAS  
TERATOGÉNICAS. J. L. Domingo, M. T. Colomina y J. Corbella ..... 67
- LOS IMPLANTES OSTEOINTEGRADOS EN ODONTOESTOMATOLOGÍA  
E. Maïlat Desplats ..... 77
- L'EXILI ESPANYOL I LA MEDICINA MEXICANA. P. Vilar i Puig ..... 87

### ORIGINALS

- ASMA: INFLAMACIÓN BRONQUIAL Y FUNCIÓN PULMONAR.  
R. Rodríguez Roisin ..... 97

### TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

- S.M. EL REY DON JUAN CARLOS I INAUGURÓ LA NUEVA PLANTA  
DE LABORATORIOS ALMIRALL ..... 109
- X PREMIO "SEVERO OCHOA" DE LA FUNDACIÓN FERRER  
AL DR. ROBERT RODRÍGUEZ ROISIN ..... 113
- X PREMIO PERIODÍSTICO BOEHRINGER INGELHEIM  
SOBRE BIOTECNOLOGÍA EN MEDICINA (1994) ..... 115
- NUEVA OBRA DE HISTORIA DE LA NEUROLOGÍA EN ESPAÑA  
Y HOMENAJE AL DR. RODRÍGUEZ ARIAS ..... 117
- LLIBRES REBUTS ..... 119

### "IN MEMORIAM"

- JOSEP M<sup>a</sup> VILASECA I SABATER ..... 123
- JOSE-ANTONIO RODRÍGUEZ SORIANO ..... 127