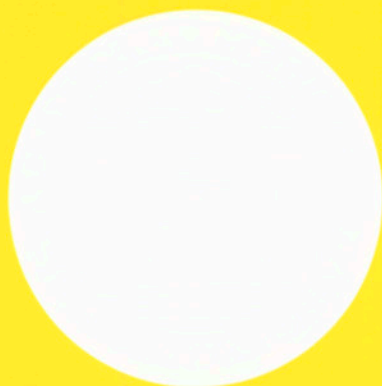


revista de la
REIAL ACADÈMIA
DE MEDICINA
DE CATALUNYA



VOLUM 10 - N.º 3 - SETEMBRE/DESEMBRE - 1995

NORMES PER A L'ADMISSIÓ DE TREBALLS

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

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

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

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

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

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

NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS

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

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

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

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

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

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

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM DESÈ - N.º 3

TERCER QUATRIMESTRE, 1995

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA:

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

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA:

DIRECTOR:	Francisco García de Valdecasas i Santamaría
SUB-DIRECTOR:	Santiago Vidal i Sivilla
SECRETARI:	Francisco Climent i Montoliu
CONSELLERS:	Moisés 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 demès 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

LA INVESTIGACIÓN MÉDICA EN MÉXICO

Dr. Hugo Aréchiga U.

Presidente
Academia Nacional de Medicina
México

DISTINGUIDOS ACADÉMICOS, SEÑORAS Y SEÑORES

Tengo como un alto honor el encontrarme en esta ocasión, presentando ante Uds. mi modesto trabajo de ingreso como miembro correspondiente de esta noble Academia de Medicina de Barcelona, y en este augusto recinto, donde profesó su cátedra el gran Gimbernat, y tantos otros distinguidos líderes de la medicina que aquí impartieron sus enseñanzas, como el siempre recordado Santiago Ramón y Cajal, a quien todos los estudiosos del sistema nervioso guardamos particular admiración. Es entonces especialmente significativo el tratar ante Uds. del desarrollo de la investigación médica en mi país, que en tantos aspectos ha estado ligada al desarrollo de la medicina y a la vida universitaria de España, y al que de manera singular han contribuido algunos maestros catalanes; algunos de ellos enriquecieron su formación profesional y quiero ahora dedicarles estas líneas, en homenaje y gratitud.

ANTECEDENTES

La necesidad de salud ha sido en todos los pueblos un poderoso acicate de la inventiva. México no es la excepción y sus médicos han tenido que buscar las mejores soluciones a los problemas de salud prevalentes en el país. Es una tradición que se remonta hasta los antiguos mexicanos, quienes, al espigar en la rica flora mesoamericana, llegaron a desarrollar una magnífica botánica medicinal. No es de extrañar entonces, que al producirse el encuentro entre la cultura española y la mexicana, uno de sus primeros frutos fuera una valiosa recopilación de las plantas medicinales del nuevo mundo. La primera manifestación de esta obra común fue el **libellus medicinalibus indorum herbis**, preparado en 1552 por Martín de la Cruz, un indígena xochimilca, alumno del Colegio de Santiago Tlaltelolco, la primera institución de educación superior fundada por España en tierras de anáhuac. Este opúsculo fue enviado como regalo al rey Felipe II, debidamente

MARTÍN DE LA CRUZ

LIBELLUS DE MEDICINALIBUS
INDORUM HERBIS

MANUSCRITO AZTECA DE 1552

Según traducción latina de
JUAN BADIANO

FONDO DE CULTURA ECONÓMICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Fig. 1.
Portada de la última edición del *libellus*.

traducido al latín por Juan Badiano, otro indígena del Colegio, y en cuyo honor también es conocido como **Códice Badiano**. Es la primera monografía científica, preparada por nativos del nuevo mundo que cruzó el Atlántico y recibió atención en Europa.

Una consecuencia de su lectura, fue que el propio Felipe II enviara a su médico personal, Francisco Hernández en prolongada expedición exploratoria de los tesoros de la botánica mesoamericana. Durante seis años, Hernández realizó una acuciosa búsqueda, que culminó con la identificación de 1200 variedades de plantas con interés médico, presentadas en un magnífico tratado de cuatro volúmenes, la Historia de las Plantas de Nueva España. Tanto la obra de Martín de la Cruz como la de Hernández han sido reproducidas durante cinco siglos. La primera tan recientemente como en 1992 (1) (Fig. 1) y la segunda en 1946 (2), además de diversos comentarios que sobre ellas se han producido en Europa y en EEUU, y aún son motivo de consulta y de análisis. Por otra parte, el estudio de las plantas medicinales y la extracción de productos naturales con importancia farmacéutica han sido temas de permanente interés para los médicos mexicanos.

El **libellus** fue el canto del cisne de la medicina precolombina. La ciencia médica que se ha desarrollado desde entonces en México, ha surgido en los moldes de la cultura occidentales, y fue llevada inicialmente por los médicos europeos, y fundamentalmente españoles que desde ese mismo 1551, año de la fundación de la Real (y luego Pontificia) Universidad de México, se constituyeron en los líderes de nuestra medici-

na (3,4). Durante tres centurias, introdujeron a la Nueva España los conceptos, las prácticas y las inquietudes propias de la medicina en la madre patria, que ciertamente no eran pobres. Recordemos con Ignacio Chávez, que en los siglos XV y XVI, España... "no estaba detrás de ningún país en cuanto a Medicina", y que ... "nos dio lo que tenía y lo dio con largueza". (5). Estos pioneros de nuestra medicina científica escribieron en México los primeros libros de medicina en el nuevo mundo, como la **Opera Medicinalia**, publicada en México en 1570 por el sevillano Francisco Bravo (6), (Fig. 2) y reconocida como el primer tratado de medicina escrito en tierras americanas. Sería demasiado prolijo describir la variedad de obras en las que los protomédicos, y luego los catedráticos de medicina de la Real y Pontificia Universidad describieron sus experiencias sobre los problemas médicos propios de su nueva patria (6,7). Vinieron luego años poco fecundos, pero en el siglo XVIII, la Ilustración llegó tanto a España como al nuevo mundo (8). La corte de Carlos III vigorizó la vida intelectual, tanto en la metrópoli como en las colonias. Se reactivó el intercambio de científicos y el estudio de las plantas novohispanas volvió a constituirse en lazo de interés común entre las dos comunidades médicas. La expedición botánica encabezada por Martín Sessé revivió la saga de Hernández, dos siglos atrás. Se le incorporaron jóvenes novohispanos y del intercambio resultante, científicos peninsulares, como Vicente Cervantes, optaron por quedarse a residir permanentemente en la Nueva España, en tanto algunos jóvenes acompañarían a sus mentores peninsu-



Fig. 2.
 Portada de la obra Opera Medicinalia de Francisco Bravo.

lares al retorno a España, incorporándose a los cuadros científicos españoles. Así, Mariano Moziño pasaría el resto de su vida en España, llegando a ser, en Madrid, miembro distinguido de su ilustre Academia.

La medicina no podía ser ajena a este proceso vigorizador de la ciencia mexicana y durante el siglo XVIII se realizaron diversas contribuciones. Se inició en 1772 la publicación del *Mercurio Volante*, primer periódico científico del nuevo mundo, con un contenido médico importante (Fig. 3). Luis José Montaña preconizó la aplicación a la medicina de los conceptos y las técnicas de la física y química nacientes en Europa y se integró un brillante grupo de médicos científicos en México. Pero las turbulencias que se abatieron sobre Europa a principios del siglo XIX y que de manera tan importante afectaron a España, debilitaron sus vínculos con el nuevo mundo y condujeron a la independencia de las antiguas colonias. En México, luego de un breve paréntesis imperial, se estableció en 1824 el régimen republicano que ha gobernado al país desde entonces, no sin agitarlas convulsiones que durante más de su primer medio siglo limitaron severamente el desarrollo de la ciencia. Dos sangrientas guerras, una contra EEUU y otra contra los ejércitos franceses, agravadas por divisiones internas, consumieron la energía del país. Sin embargo, en ese lapso, en 1833 se reestructura la enseñanza médica, substituyendo el currículum aristotélico y galénico de la Real y Pontificia Universidad, con uno nuevo, organizado en cátedras con denominaciones y programas más acordes con los criterios imperantes en Europa.

También en esa época, se fundaron sociedades médicas, con propósitos de elevación académica. De hecho, nuestra Academia Nacional de Medicina reconoce su origen en 1864, en plena intervención francesa, y con satisfacción afirmamos que ha mantenido ininterrumpidamente su actitud de vanguardia en el desarrollo de la medicina científica del país. Durante 130 años, han sido miembros de la Academia a la vez que titulares de las cátedras universitarias, los mejores exponentes de la medicina mexicana. Uno de sus fundadores, Miguel Jiménez, realizó la primera descripción del absceso hepático amibiano (Fig. 4) y propuso un novedoso diagnóstico diferencial entre tifo y fiebre tifoidea. Rafael Lucio describió la variedad de lepra que aún hoy lleva su nombre. Sería demasiado prolijo describir las muy diversas contribuciones en las que la generación de médicos mexicanos del siglo XIX dio a conocer los padecimientos endémicos del país y planteó originales formas de resolverlos (9). La Academia Nacional de Medicina participó en este proceso de fortalecimiento de la base científica de la medicina mexicana promoviendo estudios sobre problemas de salud, como la fiebre amarilla, o premios a trabajos de investigación tendientes a conocer mejor y curar enfermedades como el tifo (10).

Hacia finales del siglo XIX, se inicia la biomedicina. El gobierno federal establece institutos, destinados a realizar investigaciones en las diversas áreas de la medicina experimental, como la fisiología, la farmacología, la patología, la bacteriología y otras que fueron cultivadas en el Instituto Médico Nacional, creado en 1888, el Instituto Patológico, en 1899

Nº. 1º. *Sábado 17. de Octubre de 1772.*



MERCURIO VOLANTE

CON NOTICIAS IMPORTANTES I CURIOSAS
SOBRE VARIOS ASUNTOS
DE FÍSICA I MEDICINA.

*Por D JOSEF IGNACIO BARTOLACHE. Doctor Médico, del
Claustro de esta Real Universidad de México.*

PLAN DE ESTE PAPEL PERIÓDICO.

*Parva mora est, alas pedibus virgamque potente
Somniferam sumpsisse manu, tegimenque capillis.
Haec ubi disposuit patriá love natus ab arce,
Desilit in terras*

Ovid. Metamorph. l. v. 671. &c.

Se apresra luego, i calza de sus alas
El pie ligero; cubre la cabeza,
I empuñando la vara encantadora,
Deciende en un momcoto hasta la tierra
El rubio hijo de Jupiter i Maia.

NUESTRA América Setentrional, esta gran parte del mundo, tan considerable por sus riquezas, si no lo ha sido igualmente por la florecencia de las letras, esto es, de los estudios i ciencias útiles, cultivadas por sus Habitantes, es porque no podia en solos dos siglos i medio hacer tamaños progresos. El oro i plata de nuestras Minas,

Fig. 3.
Página del "Mercurio Volante", Número 1, sábado 17 de octubre de 1772, famosa publicación de José Ignacio Bartolache.

México, Noviembre 1º de 1856.

Se repone los días 1º y 16 de cada mes, al precio de 1 real por cada número, en la capital, puesto en la casa de los suscritores, y pasado en el acto de recibir la entrega, y 1/2 rs. en los Extranos, franco de porte.

LA UNION MÉDICA

DE MEXICO.

Se vende.-En la Librería de la Escuela de Medicina, Profesora n. 1.-Imprenta del Sr. Murguía, portal del Aguila de Oro.-Y en la Librería Madrileña, en el mismo portal.-Los números sueltos se expenden á 1/2 reales.

Año 1.

Número 5.

Tom. 1.

CLÍNICA MÉDICA.

Lecciones dadas en la escuela de medicina de esta capital por el Sr. Dr. Jimenez, profesor del ramo.

ABSCESOS DEL HIGADO.

TENGO que dar una atencion mas esmerada y volver con mas frecuencia al examen de los abscesos del higado, por dos razones principales: 1.ª porque es enfermedad muy comun en nuestro pais; lo que hace que todos los años se multipliquen en nuestras salas las ocasiones de estudiarla en todas sus circunstancias; y 2.ª porque no estando aun fijas las reglas de su buen tratamiento, nos es preciso, á fuerza de estudio, buscar á la cabecera del enfermo los mejores medios de combatir una enfermedad tan mortífera. Podria añadir una tercera razon, y seria lo poco que se adelanta meditando las obras que conocemos que tratan de la materia; pero temo que no sea mucho lo bueno que podamos agregar por nuestra parte. Sin embargo, es obligacion mia el señalar ese vacío de grande interes regional, y abrir el camino que conduzca á la perfeccion en la semiología y á alguna cosa de útil en el tratamiento de las supuraciones del higado.

Fig. 4.

Publicación primera de Miguel Jiménez: sobre absceso hepático amibiano.

y el Instituto Bacteriológico en 1906. En estas instituciones, dotadas de equipo y a cargo de médicos competentes a la vez que se realizaba investigación básica en fisiología, se continuaban los estudios sobre problemas endémicos de salud y nuevamente, sobre propiedades

de plantas medicinales (11).

En 1905, abre sus puertas el Hospital General en la ciudad de México, y en sus pabellones se gesta la medicina científica del país; ahí son concebidos los Institutos Nacionales de Salud, que luego revisaremos. En 1910, se restable-

ce renovada, la Universidad Nacional de México. Pero en ese mismo año, las tensiones sociales acumuladas durante décadas estallan en violento conflicto armado que se prolongará durante más de veinte años. En ese lapso desaparecen los institutos creados el siglo anterior, pero subsisten la cátedra universitaria y el Hospital General.

Luego del fin de la fase armada de la Revolución, se inicia la reconstrucción del país, se crean nuevas instituciones y la medicina ocupa un lugar importante en este proceso (12). En 1929, se expide el decreto de autonomía para la Universidad, a la que se incorporan varias de las instituciones gubernamentales destinadas a la investigación, en forma de institutos. Se reestructura la Escuela de Medicina, creándose en 1934 el primero de sus Departamentos, el de Fisiología, dotado ya de modernos laboratorios. Se inician programas de investigación y luego, durante los años cincuenta, se crean los departamentos de Bioquímica, Embriología, Farmacología, Histología, Microbiología y Parasitología, y la Unidad de Patología de la Escuela de Medicina en el Hospital General, acción pionera de una fructífera relación entre la Universidad y las instituciones de Salud, mediante el cual, la Universidad comisiona grupos de investigadores para realizar su trabajo en centros hospitalarios.

En el Sistema de Salud, en 1939 se crea el primero de los grandes Institutos Nacionales, el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, donde se han realizado estudios fundamentales sobre diversos padecimientos infecciosos y parasitarios, como el tifo, la oncocercosis, la brucelosis, el mal del pinto, las

helminCIAS y las micosis; luego, en 1943, el Hospital Infantil, cuna de la pediatría científica mexicana, y en 1944, abre sus puertas el Instituto Nacional de Cardiología, el primero en su género en el mundo, en el que de manera ejemplar se amalgamaron las ciencias básicas y la investigación clínica; se produjeron contribuciones de relieve mundial al conocimiento de las propiedades fisiológicas, bioquímicas y biofísicas del corazón, al origen de las arritmias cardíacas, al conocimiento de los mecanismos de acción de los digitálicos y de los mecanismos celulares de la inflamación, así como avances clínicos de consideración en cardiología. En 1946, se inaugura el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, que luego deviene en Instituto, y en el que se han realizado estudios de importancia sobre diversos aspectos de nutriología, bioquímica del metabolismo de las proteínas, inmunología médica y reumatología, fisiología renal, endocrinología y biología de la reproducción, entre otras áreas que se han cultivado en esta institución, la más productiva actualmente en investigación en el sistema de salud. También en 1946 se inauguró el Instituto Nacional de Cancerología; en 1952, el Instituto Nacional de Virología; en 1964, se funda el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, con una Unidad de Investigaciones Cerebrales; en esta institución se han realizado avances de importancia en el conocimiento del origen neurológico de la epilepsia y en el diagnóstico y tratamiento de la cisticercosis cerebral, entre otros desarrollos (13).

Durante los últimos veinte años, se han creado varios institutos más, como

el Instituto Nacional de Perinatología, el Instituto Nacional de Traumatología y Ortopedia, el Instituto Mexicano de Psiquiatría, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y el más reciente, el Instituto Nacional de Salud Pública. En este gran sistema de institutos nacionales, el criterio fundamental es la noción de que la enseñanza y la investigación son los pilares en que se sustenta la atención médica de alto nivel. En 1967, el Instituto Mexicano del Seguro Social crea su División de Investigación y en los años siguientes se establecen en esa institución amplios programas de apoyo a la investigación, tanto básica como clínica, destacando las contribuciones realizadas en el campo de la biología de la reproducción, la bioquímica y la farmacología, la neurología, la endocrinología y la infectología.

La investigación biomédica, actualmente, tiene su mejor espacio en las instituciones de educación superior. Los institutos de la UNAM, la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional inician sus actividades desde la década de los treinta, cuando, como ya se mencionó, se inició la estructura departamental en la Facultad de Medicina, pero también se estableció, en 1939, el Instituto de Estudios Médicos y Biológicos (Hoy Instituto de Investigaciones Biomédicas) y la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, fundada también en 1939, en el recién creado Instituto Politécnico Nacional.

Es en estos centros donde se dio la más reciente y fructífera de las grandes interacciones entre científicos mexicanos y españoles. La pléyade de innigrantes que llegaron de España a tierras

mexicanas como consecuencia de la Guerra Civil, encontró fértil campo de acción para sus inquietudes académicas en los recién creados institutos y cátedras universitarias. Su valioso concurso permitió a México desarrollar en unos cuantos años lo que de otra manera hubiera tomado un tiempo mucho mayor. Los nombres de Ramón Alvarez Buylla, Isaac Costero, José y Francisco Giral, Dionisio Nieto, José Puche, entre tantos otros, que son el motivo de la disertación del Dr. Vilar, quedan para siempre ligados al despertar de la investigación médica mexicana en el último medio siglo (14-16).

LA INVESTIGACIÓN MÉDICA EN EL MÉXICO ACTUAL

México se encuentra en transición, tanto en lo demográfico, como en lo epidemiológico y en lo científico, y este proceso va marcando su huella en la investigación que se realiza en las ciencias de la salud. Veamos algunos de los antecedentes más importantes.

SITUACIÓN DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICA

La población del país ha pasado de 48 millones de habitantes en 1970, a 81 millones en 1990, fundamentalmente al disminuir la mortalidad materno infantil. Sólo recientemente empezó a reducirse la tasa general de fecundidad, que pasó de 215 por 1000 habitantes en 1974 a 127 en 1986. Ello, conforme se eleva en nivel de escolaridad, sobre todo en las mujeres y el grupo etáreo con mayor incremento proporcional es el de más de 60 años. La pirámide poblacional tiende a hacerse más esbelta. El aumento en la población viene ocu-

riando principalmente en las zonas urbanas, sobre todo por migración desde el campo. En 1970, la mayor parte de la población vivía en comunidades de menos de 10.000 habitantes; para 1990, la mayoría vivía en conglomerados urbanos. Cerca del 20% vive en la zona metropolitana de la capital de la república. La esperanza promedio de vida al nacer, es actualmente de 17 años (17).

Esta evolución demográfica tiene su consecuencia natural en un cambio del perfil epidemiológico. En 1990, las cuatro causas principales de muerte en México fueron las enfermedades del corazón, los tumores malignos, las lesiones y la diabetes mellitus, perfil que se asemeja al de países industrializados. Sin embargo, la morbilidad aún refleja una carga elevada de padecimientos infecto-contagiosos, que antaño cobraban el mayor número de vidas. Esto constituye un complejo mosaico en el que coexisten muy variados padecimientos, cuya adecuada atención requiere también de una medicina variada, con diversos niveles de atención. Al lado de los problemas propios de las grandes urbes, cuya solución requiere de técnicas de avanzada, está la atención de comunidades pequeñas, mal comunicadas y con patrones culturales ancestrales y poco permeables a la medicina científica.

Esta transición y diversidad de patrones epidemiológicos tiene evidentes repercusiones en las necesidades de servicios de servicios de salud, y puede influir también a corto plazo en las decisiones sobre el apoyo a la investigación científica. De hecho, recientemente, buena parte del presupuesto del

sistema de salud, destinado a investigación, se ha dedicado a estudios epidemiológicos de los que ha resultado un mejor conocimiento de esta nueva realidad médica del país.

LA INVERSIÓN Y LA PRODUCCIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

Una forma de apreciar la importancia que la sociedad concede a una actividad, es el analizar cuanto invierten en su desarrollo, tanto el gobierno como la iniciativa privada. En ciencia y tecnología, México nunca ha llegado a aplicar el 1% del Producto Interno Bruto, proporción recomendada como mínima deseable para países industrializados. El nivel más alto en la historia se tuvo en 1981 y fue del 0.46%. Durante la década pasada llegó a ser inferior al 0.3% del PIB y sólo en los últimos tres años ha rebasado esa cifra (19). Además, la inversión ha corrido a cargo fundamentalmente del erario público. La contribución privada ha sido muy pequeña; apenas en el último año rebasó el 20% del total, y en el caso de la salud, es todavía menor. De hecho, aún en el presupuesto del gobierno federal, la investigación en salud ha recibido poca atención. En 1992, representó el 0.014 del PIB, o sea, el 4% del gasto federal total en ciencia y tecnología, y 0.28 del gasto total en salud. Sin embargo, durante los últimos tres años, se han creado programas especiales para fortalecer la investigación, como el Programa de Apoyo a la Ciencia en México, convenido con el Banco Mundial, algunos fondos especiales dedicados por la Presidencia de la República a repatriar investigadores, a estimular a jóvenes en la investigación y a incorporar investiga-

dores extranjeros, así como a recompensar a líderes de la investigación en el país (19).

Aún cuando estos programas han sido para toda la investigación científica, la producción en ciencias de la salud, según diversos indicadores, como son el número de publicaciones internacionales y su repercusión en la literatura científica, ocupa el primer lugar en el país. Durante los años setenta, constituyó el 40% del total de artículos científicos internacionales, y esa proporción ha aumentado en años recientes, llegando a ser, entre 1980 y 1993, el 66.8% de total, lo cual ya indica la consolidación de grupos (15). La repercusión internacional de las publicacio-

nes medicas mexicanas casi se ha duplicado en el último decenio. Las áreas de mayor producción científica (Fig. 5) son las neurociencias, la farmacología, la biología molecular y la bioquímica. En el área clínica, la inmunología, la cardiología, la neurología y otras disciplinas contribuyen con investigaciones originales en diversos temas (20). Ciertamente, el volumen de la producción es modesto, apenas entre el 0.2 y 0.3% de la producción mundial de artículos médicos, y el 26% de los artículos científicos médicos producidos a nivel latinoamericano, con lo que ocupa el segundo lugar en número de artículos científicos sobre investigación clínica producidos en la región (21).

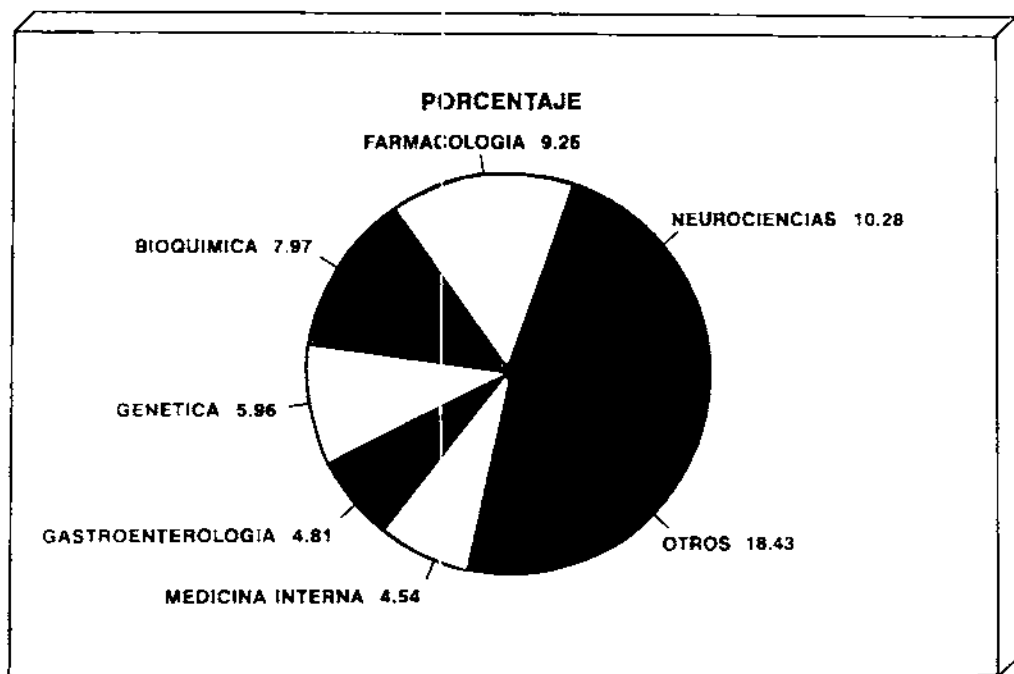


Fig. 5. Distribución temática de los artículos de investigadores biomédicos mexicanos, publicados en revistas internacionales. (Tomada de Ref. 20).

GACETA MÉDICA

DE

MEXICO

TOMO PRIMERO

1864 A .1865



MÉXICO

IMPRESA DE ANDRADE Y ESCALANTE
BAJOS DE SAN AGUSTIN NUM. 1

1865

Fig. 6.
Primera carátula de la Gaceta Médica de México. (13 de septiembre de 1864).

La producción no sólo se expresa en revistas internacionales. En diversas instituciones y agrupaciones mexicanas se publican artículos de investigación y de divulgación de las ciencias médicas. La propia Academia Nacional de Medicina viene publicando de manera ininterrumpida su *Gaceta Médica de México*, desde hace 131 años (Fig. 6). En total, se tienen registradas como de aparición regular y con criterios editoriales apropiados, 53 revistas nacionales, en las que, sólo en 1993, se publicaron 1719 artículos, sobre todo en el área clínica (70%). Cabe destacar que como resultado de evaluaciones de exigencia creciente, muchas revistas médicas mexicanas, han incrementado su calidad, han adoptado el registro en sistemas internacionales y aún algunas, han buscado aumentar su penetración publicando artículos en inglés.

La producción de libros y monografías sobre ciencias médicas también ha experimentado una considerable expansión en las últimas décadas. Es rara la especialidad médica en la que no se cuenta con libros producidos por expertos mexicanos.

El fomento a la investigación médica ha sido un tema de amplio debate durante las últimas décadas, que ha culminado con la modificación al Programa Universitario de Residencias Médicas, que incluye un seminario de investigación y uno de docencia como parte del adiestramiento del residente médico y la Norma Oficial para las Residencias Médicas, en vigor desde el 22 de septiembre de 1984m t según la cual se hace obligatorio para todo residente médico el realizar un trabajo de investigación durante su tiempo de residencia

hospitalaria. Se cuenta con programas de Maestría y Doctorado, tanto en biomedicina como en Ciencias Médicas, destinados estos últimos a entrenar médicos en la investigación clínica.

Durante la última década, se han fortalecido los sistemas de evaluación de la investigación científica en todas las áreas de conocimiento, y la medicina ha estado a la avanzada de este proceso (22). Con el Sistema Nacional de Investigadores, los criterios de evaluación se han hecho más objetivos y la búsqueda de indicadores internacionales ha sido la norma (23). De hecho, el Programa de Apoyo a la Ciencia estableció algunos de estos indicadores como criterios para otorgar donativos a proyectos de investigación, y el reciente ingreso de México a la Organización Económica para la Cooperación y el Desarrollo ha puesto de relieve la necesidad de elevar el nivel de calidad de la producción científica (24).

También en los últimos años, se han creado programas para estimular el interés de los jóvenes por la investigación científica, tales como las Olimpiadas de la Ciencia, los Fines de Semana en la Ciencia, los Veranos en la Investigación Científica y algunos otros coordinados por la Academia de la Investigación Científica, y en los que ya participan varios millares de jóvenes.

En suma, la investigación médica en México también se encuentra en etapa de transición. Tiende a internacionalizarse, pero conserva una amplia base local. Busca nuevos temas, acordes a las corrientes de pensamiento actuales en las ciencias médicas, pero conserva líneas de estudio que vienen desde tiempos antiguos. Pese a los indudables

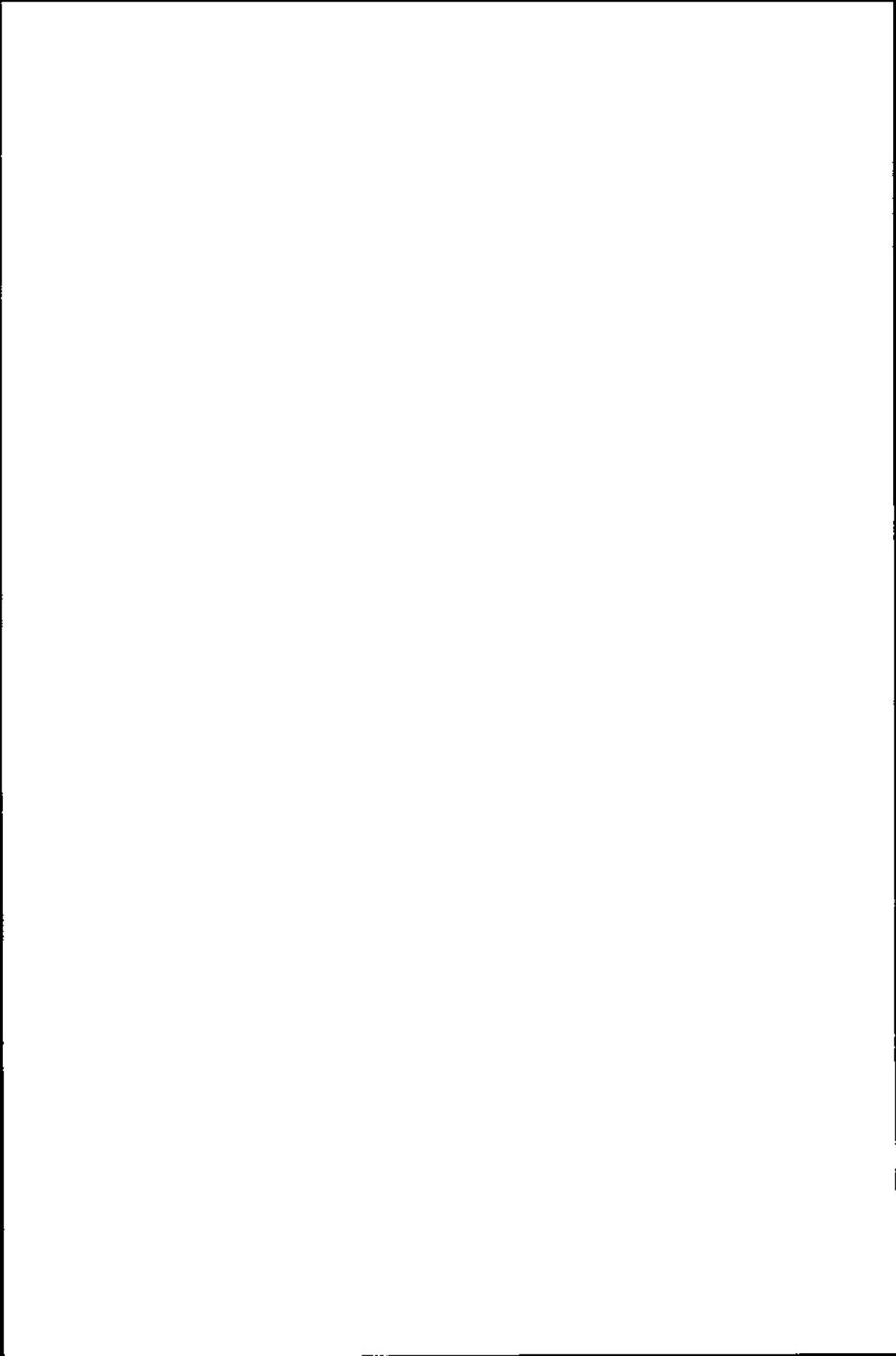
avances que ha experimentado en las últimas décadas y a su considerable peso específico en México, aún queda mucho por hacer para situarla a la altu-

ra que debe tener en el contexto internacional y en su vinculación con las necesidades de salud del país.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Cruz, M. *Libellus medicinalibus Indorum Herbis*. Manuscrito Azteca de 1552, según traducción latina de Juan Badiano. Fondo de Cultura Económica. Instituto Mexicano del Seguro Social, 1992, 126 pp.
2. Hernández, F. *Historia de las Plantas de Nueva España*. Instituto de Biología. Imprenta Universitaria, México, 3 vols. 1942-1946.
3. Trabulse, E. *Historia de la Ciencia en México*. Vol. I Siglo XVI, Fondo de Cultura Económica, 462 pp.
4. Rodríguez-Sala, Ml. *Raíces de la Cultura Científica Nacional. Los primeros personajes en la Nueva España, Siglo XVI*, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Chromatos, S.A. de C.V., 1994, 271 pp.
5. Chávez, I. *México en la Cultura Médica*. En *México y la Cultura*. Secretaría de Educación Pública, México, 1946, p. 686.
6. Bravo, F. *Opera Medicinalia in quibus quam plurima exantstscitu medico necessaria in 4 libros digesta quae pagina versa continentur*, Mexici, apud Petrum Ocharte, 1570.
7. Álvarez Amézquita, J. y cols. *Historia de la Salubridad y de la Asistencia en México*. Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D.F. 4 vols, 1960.
8. De Gortari, E. *La Ciencia en la Historia de México*. Fondo de Cultura Económica. México, 1963, 461 pp.
9. Martínez Cortés, F. *La Medicina Científica y el Siglo XIX Mexicano*. Fondo de Cultura Económica, México, 1987.
10. Fernández del Castillo, F. *Historia de la Academia Nacional de Medicina*, Academia Nacional de Medicina, México, D.F., 1956, 227 pp.
11. Viesca, C. *Las Ciencias Médicas en el México Independiente*. En: Aréchiga, H. y Somolinos, J. (Eds.) *Contribuciones Mexicanas al Conocimiento Médico*. Fondo de Cultura Económica, México, 1993, pp 59-84.
12. Kumate, J. *La Investigación Médica en el México Contemporáneo (post 1910)*. Ibid. pp 85-108.
13. De la Fuente, J.R., Martuscelli, J. y Alarcón, D. (Compiladores). *La investigación en salud: Balance y transición*. Fondo de Cultura Económica. México, D.F., 1990, 476 pp.
14. Aréchiga, H. *El exilio español y la biomedicina mexicana*. En: *Cincuenta años de Exilio Español*. Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación de Difusión Cultural, México, D.F., 1991 pp 135-140.

15. Martínez-Palomo, A. Los republicanos españoles y la investigación sobre salud en México. *Gac. Med. Mex.* 129:92-95, 1993
16. Guarnier-Dalias, V. Contribución a la medicina de México de los médicos españoles de la inmigración de 1939. *Gac. Med. Mex.*, 129:87-92, 1993.
17. Censo General de Población y Vivienda, Instituto Nacional de Geografía, Estadística e Informática, 1990, 289 pp.
18. Sepúlveda, J. (Coordinador General). *Atlas de la Salud*. Secretaría de Salud y Universidad Nacional Autónoma de México, 1993, 65 pp.
19. Indicadores de actividades científicas y tecnológicas. SEP-CONACYT, México, D.F., 1993, 157 pp.
20. Delgado, H y Russell, J.M. Bibliometrical analysis of medical articles published in the international literature during the eighties by research institutes in the mexican republic. *Informetrics*. I.K. Ravichandra Rao, Ed. Srada Ranga Nathan Endowment for Library Science, Bangalore, 1992.
21. Martínez-Palomo, A. El desarrollo contemporáneo de la salud en México. En: *México. Ciencia y Tecnología en el umbral del siglo XXI*. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México, D.F., 1994, pp 171-214.
22. Aréchiga, H. Evaluating the status of science in the context of developing countries. The case of Mexico. En: *Science Policy for Third World Countries*. J.R. De la Fuente y J.L. Boldú, Eds. Fondo de Cultura Económica, 1993, pp. 27-40.
23. Aréchiga, H. La ciencia mexicana en el contexto global. En: *México. Ciencia y Tecnología en el umbral del siglo XXI*. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México, D.F., 1994, pp. 17-42.
24. *Reviews of National Science and Technology Policy*. México. Organization for Economic Co-operation and Development, París, France, 1994, 223 pp.



EL CICLO CELULAR Y LA CARCINOGENÉISIS

F. Solé Balcells

Los urólogos manejamos términos comunes en el diagnóstico y tratamiento de los tumores vesicales: tumor superficial o infiltrante, carcinoma in situ, resección endoscópica, cistectomía radical, instilaciones endovesicales, quimioterapia sistémica... Para los investigadores el carcinoma vesical se interpreta con diferente lenguaje: factores de crecimiento y sus receptores, oncogen ras, oncogen myc, proteína p53, gen del retinoblastoma...

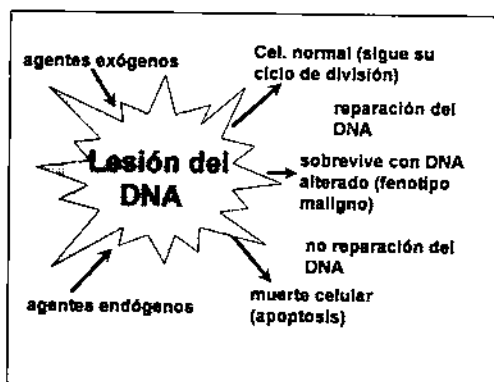
Los conocimientos de los investigadores empiezan a traducirse en métodos de mejorar el diagnóstico y el pronóstico (estudio por inmunohistoquímica del p53 en tumores vesicales por ejemplo, así como en métodos terapéuticos, algunos de ellos en estudio clínico).

Al urólogo le compete en este momento comprender la terminología de la Biología Molecular, y para ello debe empezar por conocer la fisiología celular normal, y de ello deducir las causas por las que se modifica hasta pasar una célula normal a ser una célula cancerosa.

Los agentes exógenos o endógenos que pueden alterar la normal funcionalidad celular lo hacen mediante lesión de su DNA. La célula intenta (y generalmente consigue) reparar el DNA alterado, y la célula sigue entonces en su ciclo de división, o bien, si no lo consigue, la célula muere (apoptosis). Pero en ocasiones la célula sobrevive a la lesión del DNA, sin reparar la misma,

quedando una alteración genética permanente o sea un fenotipo maligno. Así pues la célula ante su DNA lesionado tiene tres opciones: dividirse después de reparar la lesión, morir si no lo consigue o sobrevivir bajo distinto fenotipo.

¿En qué punto y cómo se repara la lesión del DNA? ¿Por qué mecanismos la célula se vuelve cancerosa?

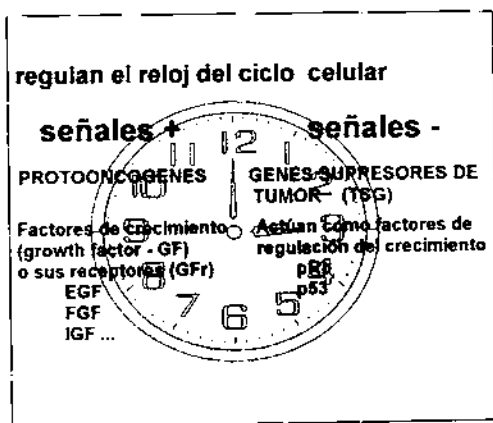


Regulación del ciclo celular. La vida es un permanente equilibrio entre dos fuerzas, una positiva y otra negativa. La homeostasis de los tejidos normales se mantiene por un balance o equilibrio entre proliferación y muerte celular. Se produce un tumor cuando el crecimiento celular excede a la muerte celular, ya sea por aumento del número de células en proliferación, por disminución del número de células que mueren, o por ambos hechos a la vez.

En términos de Biología Molecular, esta homeostasis se traduce en forma

simplista en la actuación de **proto-oncogenes** (señales positivas) y **genes supresores de tumor** (TSG), con señales negativas.

Los proto-oncogenes actúan en forma de estímulo para dar lugar a proteínas que actúan como **factores de crecimiento** (Growth-Factor: GF) o sus re-



ceptores (GFr). Los genes supresores de tumores actúan como factores de regulación del crecimiento celular. Hasta el momento se han identificado más de 100 proto-oncogenes y unos 15 genes supresores de tumores y sin lugar a dudas su número crecerá a medida que se incrementa el conocimiento en Biología Molecular.

¿Cómo actúan los proto-oncogenes y los genes supresores de tumor en el ciclo celular normal?

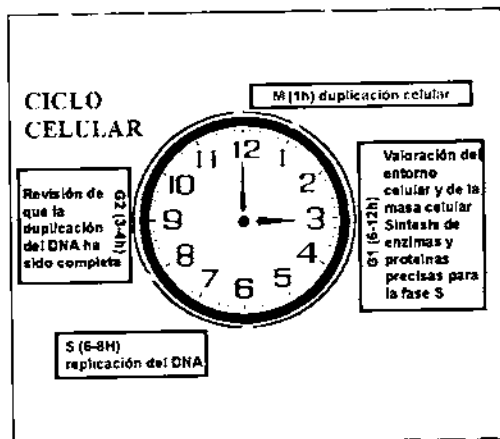
La acción de los proto-oncogenes y los TSG, se ejerce a través de las proteínas que producen y debe ser comprendida en términos de cómo y de qué manera influyen en el reloj del ciclo celular.

La célula se divide para dar dos células hijas idénticas en un proceso conti-

nuo en 18-25 horas. Primeramente la célula entra en la denominada fase G_1 , de 6 a 12 horas de duración, en la que efectúa una valoración de su masa celular y del entorno, realizando la síntesis de enzimas y proteínas precisas para el doblaje del DNA. A la fase G_1 le sucede la fase S (6-8 horas) de síntesis o replicación del DNA, y a ella la fase G_2 (3-4 horas) en que se comprueba si la duplicación del DNA ha sido completa, entrando finalmente la célula en la fase M o de mitosis (1 hora) en que se produce la duplicación celular.

La célula resultante puede seguir tres caminos distintos:

- Diferenciación celular definitiva
- Entrar en fase de aquiescencia o reposo (G_0)
- O bien, reiniciar el ciclo de división celular (G_1)



La célula sale de la fase G_0 y entra en G_1 o directamente pasa de la fase de mitosis a G_1 , por estimulación producida por factores extracelulares activadores, los Growth Factors. Los GF o factores de crecimiento son proteínas

originadas por la activación de proto-oncogenes. Entre los principales cabe citar:

- Epidermal Growth Factor (EGF), producto del oncogen C-erb-B2
- Fibroblast Growth Factor (FGF), del oncogen Int-2
- Platelet Derived Growth Factor (PDGF), del oncogen C-sis
- Insulin Like Growth Factor (IGF), del oncogen ros
- Transforming Growth Factor α (TGF- α), con el mismo receptor que el EGF
- Transforming Growth Factor B-1 (TGF B-1), con efecto inhibidor

EGF, PDGF, FGF y TFG- α actúan a nivel de la parte inicial de la fase G_1 del ciclo celular, mientras que el IGF actúa en su fase final.

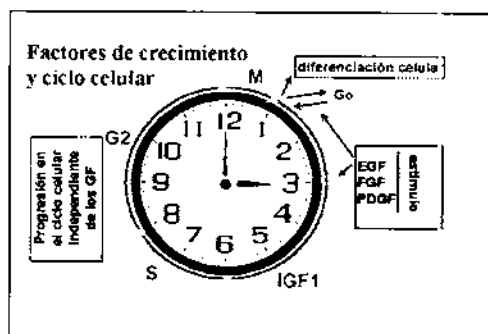
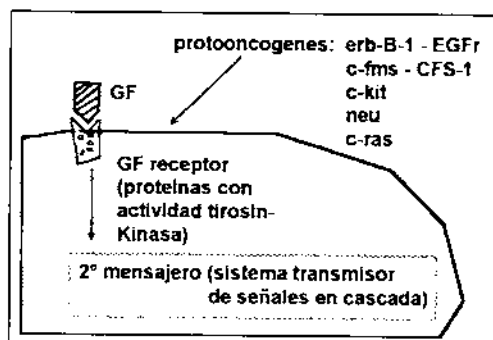
El EGF, polipéptido de 53 aminoácidos, producido por el proto-oncogen C-erb-B2 es el más conocido de los GF, siendo preciso para la proliferación y desarrollo de las células del ectodermo, mesodermo, y endodermo, desempeñando un importantísimo papel en la embriogénesis, en la diferenciación celular, y en la angiogénesis.

El TGF B-1, actúa en sentido contrario, como inhibidor del ciclo celular a nivel de G_1 , pudiendo evitar su entrada en la fase S.

Una vez la célula alcanza el punto G_1 -S y empieza la síntesis del DNA se vuelve insensible a los GF, y sigue en forma autónoma su progresión en el ciclo celular.

“En contraste con las células normales, las células cancerosas tienen disminuida su respuesta frente a los Growth Factor estimuladores (EGF) en fase G_1 y tienen perdida su capacidad de detener su crecimiento en respuesta a las señales inhibitorias del TGF-B1”. En otras ocasiones la oncogénesis se debe a un aumento en la cantidad de GF estimuladores o de sus receptores y en caso de aumento de TGF-B1 por la insensibilidad a la respuesta inhibitoria.

Los GF transmiten su señal a la célula mediante su unión al receptor específico. Los receptores de los factores de crecimiento son proteínas, también producto de proto-oncogenes (erb-B1, c-fms, c-kit, neu...) con actividad tirosin-



kinasa. La mayor parte de receptores de los factores de crecimiento transmiten su señal vía tirosin-quinasa intracelular, es decir, mediante enzimas que modifican la conducta de las proteínas mediante fosforilización de la tirosina. Se han identificado más de 50 receptores

con actividad tirosin-kinasa.

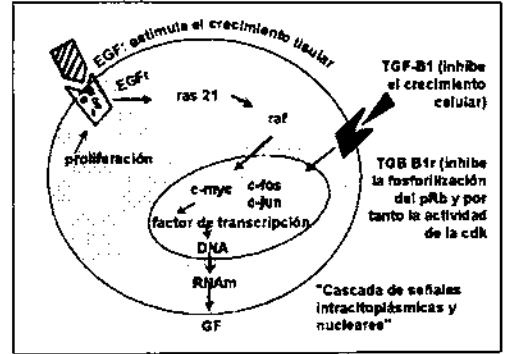
Cada receptor del factor de crecimiento viene originado por un determinado y específico proto-oncogen, y así el erb-B1 es el responsable de la producción del receptor del EGF, el oncogen c-ros del receptor del IGF, etc.

La unión del factor de crecimiento a su receptor da lugar a un sistema transductor de señales o segundo mensajero, constituido por proteínas citoplasmáticas, originadas por estímulos de otros oncogenes, con una serie de reacciones bioquímicas en cascada hasta llevar el estímulo a los oncogenes intranucleares.

El mecanismo interno intracelular de la acción de los factores de crecimiento se ha estudiado especialmente a través del FGF. De su unión con el receptor específico (EGFr) se origina una señal estimuladora que activa el proto-oncogen intracitoplásmico ras21, el cual a su vez activa el proto-oncogen raf, quien a través de una serie de señales intermedias, lleva el estímulo a los proto-oncogenes intranucleares, activando el c-myc, conjuntamente con el c-fos y el c-jun, que actúan como factores de transcripción.

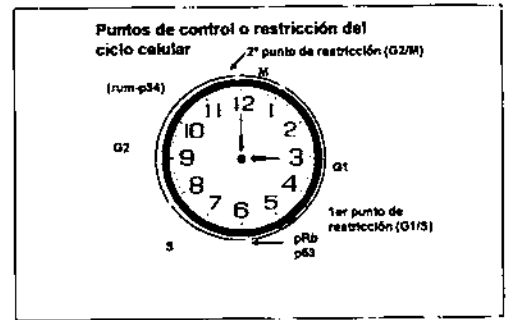
El factor de crecimiento Transforming Growth Factor B-1 (TGF B-1) actúa como inhibidor del crecimiento celular, pudiendo detener el ciclo en forma reversible en la parte final de la fase G₁, antes de su entrada en la fase S. Tiene asimismo un receptor específico con actividad tirosin-kinasa. Su acción inhibitoria se produce por impedir la fosforilización del pRb y por tanto la actividad de las "ciclin-dependient-kinasa" (cdk), tal como se describirá más adelante.

El TGF B1 actúa pues regulando la



proliferación celular, y asimismo modula el sistema inmune, activándose como respuesta a la lesión tisular.

Puntos de control del ciclo celular. El ciclo celular viene regulado por varios controles o puntos de restricción, que evitan el pase a la fase siguiente si se demuestra algún defecto en la fase anterior. Los dos principales puntos de restricción o control son el paso G₁-S y el paso G₂-M.

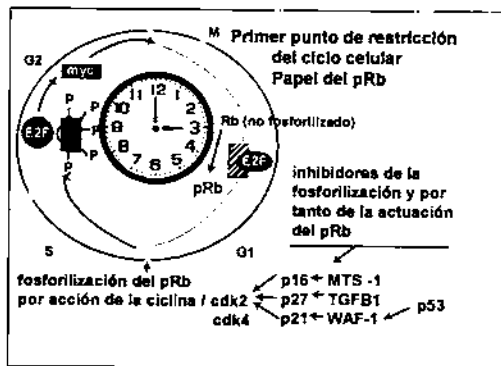


El más importante de los puntos de control es el primer punto de restricción (paso G₁-S o punto start que se ejerce mediante las acciones del gen del retinoblastoma (Rb) y el gen p53. El gen del **gen del retinoblastoma** situado en la banda 14 del cromosoma 13 (13q14), codifica una proteína de 110 aminoácidos.

dos (p110 Rb), que cambia su fosforilización durante el ciclo celular. Esta fosforilización o desfosforilización es precisamente lo que regula su actividad. En G_1 , la pRb no está fosforilizada y se une al factor de transcripción E_2F . A nivel del punto de restricción G_1-S se fosforiliza por la actividad de los complejos "ciclina-quinasa-dependientes" (cdk), con lo que se libera el E_2F y se posibilita la transcripción. Los complejos ciclina-ciclina-quinasa-dependientes (ciclina-cdk) ejecutan su función reguladora mediante la fosforilización de las proteínas involucradas en los puntos de transición, tales como el pRb. La ciclina actúa como elemento regulador y la proteína quinasa dependiente (cdk) actúa como unidad catalítica.

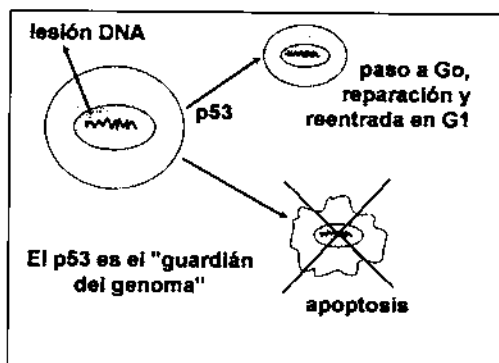
El gen Rb da lugar a la proteína pRb que se encuentra desfosforilizada en la fase M y G_1 , quedando unida a la fase G_1 al factor de transcripción E_2F . Al llegar al punto start la pRb se fosforiliza por la acción del complejo ciclina-cdk2, con lo que cede el factor de transcripción E_2F , que actúa sobre el oncogén myc, para estimular la replicación del DNA. Existen una serie de genes que inhiben la fosforilización del pRb, y por tanto la inactivan, tales como el MTS-1 productor de la proteína p16, el WAF-1 productor de la p21 y el TGF-B.1 productor de la p27. La liberación del E_2F , al desprenderse del pRb por su fosforilización, posibilita la entrada de la célula en fase de síntesis.

El otro importante factor de control en el punto G_1-S es el **gen tumor supresor p53** con su proteína p53 "Wild-type" o nativa, que identifica los posibles errores del DNA y frena el ciclo celular si lo precisa. El gen p53 se encuentra en



la banda 13 del brazo corto del cromosoma 17 (17p13), contiene 11 exones y codifica una proteína de 393 aminoácidos y 53 kb (p53 Wt), que da lugar a un RNA m de 2,5 kd que es quien produce la proteína p53, llamada así por tener una longitud de 53 kd.

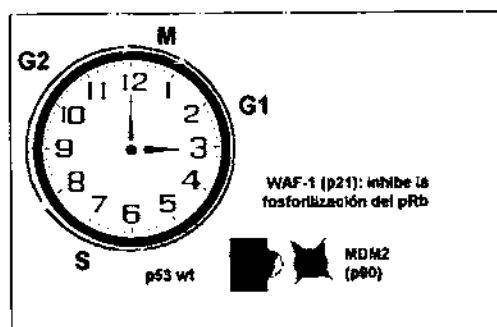
La p53 se acumula en el citoplasma en la fase G_1 y penetra en el núcleo, si no existe lesión en el DNA; durante unas 3 horas, para permitir la replicación del DNA. Luego se acumula de nuevo en el citoplasma. La p53 bloquea la replicación del DNA si existen errores en el mismo, evitando el paso de G_1 a S, ya sea pasando la célula a la fase G_0 , y procediendo si es posible a su reparación, o bien, si no consigue su normalización lleva la célula al fenómeno



denominado Apoptosis, "suicidio inducido" o "muerte programada".

El p53 a su vez es controlado por el gen MDM.2 (que codifica la proteína p93). La proteína p53 actúa sobre el gen WAF.1 (p21), que según hemos indicado antes inhibe la fosforilización del pRb (correlación entre pRb y p53).

La clave de que se produzca la transición, paso de G₁ a S en el ciclo celular, viene controlada por la activación de las "ciclin-dependient-kinasas" (cdk)

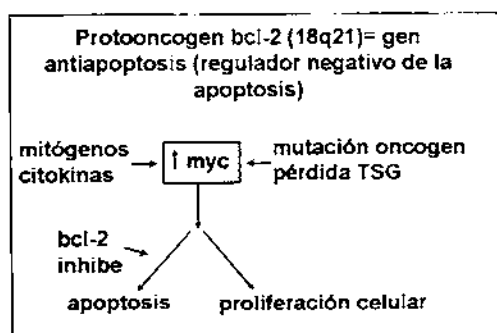


que, como se ha señalado antes, fosforilizan en el punto de restricción y activan proteínas específicas para transmitir la orden de síntesis del DNA.

Frente al p53 que actúa como gen tumor supresor, capaz de inducir la muerte celular, se contraponen el **proto-oncogen bcl-2** o gen antiapoptosis (18q21), que actúa como regulador negativo de la apoptosis. El proto-oncogen bcl-2 fabrica una proteína citoplásmica de 26 kd, que se encuentra en la cara externa de la membrana nuclear, en el retículo endoplasmático y en la membrana externa de las mitocondrias. La proteína bcl-2 posibilita que la célula sobreviva frente a diversos insultos, tales como: radiación, drogas citotóxicas, etc.

Trabajos recientes demuestran que el proto-oncogen myc, al ser estimulado por mitógenos o citocinas, o como consecuencia de una mutación oncogénica, o por la pérdida de un gen tumor supresor, desencadena una simultánea apoptosis y proliferación celular, dependiendo el resultado final del nivel de bcl-2, capaz de inducir o inhibir el número de células en apoptosis.

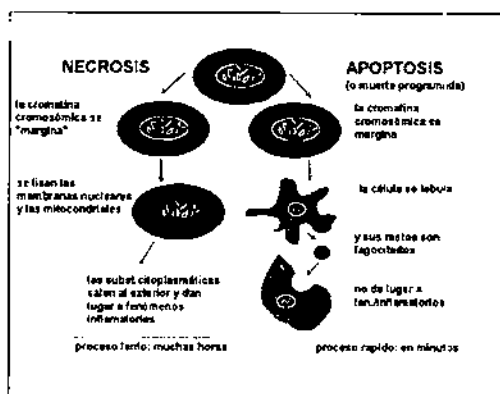
La apoptosis y la necrosis son dos tipos totalmente distintos de muerte celular. La necrosis es una respuesta patológica a la lesión celular severa: la cromatina forma grumos, se hinchan las mitocondrias, se lisa la membrana en citoplasmática y la célula derrama su contenido en su entorno, dando lugar a un proceso inflamatorio. La apoptosis (del griego apoptosis = hojas caídas del



árbol), es una respuesta celular fisiológica frente a determinadas señales o consecuencia de la ausencia de otras señales. Se trata de un fenómeno activo y genéticamente controlado: la cromatina se condensa en grandes masas junto a la membrana nuclear, el citoplasma se "arruga" y la célula se fragmenta en los denominados "cuerpos apoptóticos", rodeados por la membrana citoplásmica.

ca, siendo fagocitados por las células vecinas. En la apoptosis la destrucción celular se produce sin ruptura de la arquitectura celular y sin dar lugar a inflamación. La célula muerta rápidamente desaparece por fagocitosis, lo que dificulta el reconocimiento de la apoptosis, su detección en los tejidos normales.

Un programa de "suicidio celular" es ventajoso para el organismo al poder eliminar células no precisas o células "peligrosas", y para salvaguardar una correcta homeostasis celular. Los principales genes reguladores de la apoptosis son: el p53 y el bcl-2.

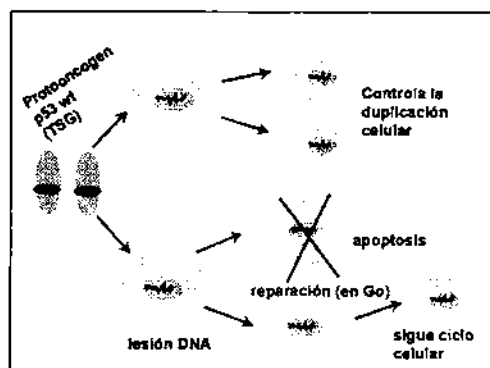


Los genes Rb y p53 ambos TSG, son genes que regulan la senescencia (vejez) celular. El escape de la vejez celular es una etapa importante en la progresión neoplásica, creciendo las células tumorales en forma indefinida en un medio de cultivo adecuado, es decir, se vuelven inmortales. La immortalización celular es un factor de crecimiento tumoral incontrolado, permitiendo la progresión maligna del tumor. La reintroducción de los genes Rb y p53 a un cultivo de células tumorales puede dar

lugar al cese del crecimiento incontrolado y producir cambios morfológicos semejantes a los de las células en semencia.

La importancia del p53 en la homeostasis tisular ha hecho que reciba la denominación de "guardián del genoma".

Resumen del ciclo celular normal. La regulación del crecimiento tisular es

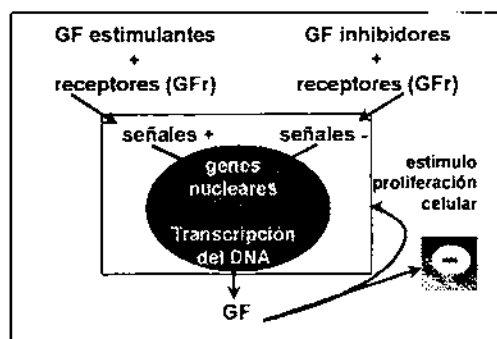


consecuencia del equilibrio entre factores positivos y negativos, capaces de dar lugar a señales que actúan sobre el núcleo, induciendo agentes específicos a actuar como factores de transcripción, a través de la familia de las proteínas ciclinas-cdk, para seguir las células en su ciclo celular y lograr su división.

Diferentes proto-oncogenes codifican proteínas estimuladoras (GF), que uniéndose a receptores específicos dan lugar a señales intracitoplasmáticas que por una cascada de interacciones llevan el estímulo a genes del núcleo que actúan como factores de transcripción y hacen pasar el DNA a RNA mensajero, con la consiguiente producción de una nueva proteína, capaz asimismo de estimular la sucesiva proliferación celular. En contraste con los factores de estímulo

lo al doblaje celular existen mecanismos reguladores inhibitorios, como el TGF-B1 y las proteínas de 2 genes tumor supresor, el Rb y el p53, capaces de detener el ciclo celular en G₁.

Este delicado balance de factores de crecimiento estimuladores y factores inhibitorios dirige el ciclo celular y regula la normal proliferación celular.



CARCINOGENESIS: SU DESCRIPCIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL CICLO CELULAR

La alteración de reloj de ciclo celular, en cualquiera de sus delicados y precisos mecanismos de actuación, da lugar a la proliferación celular normal incontrolada, (cáncer). Y por tanto cualquiera de los fenómenos descritos: aumento de los efectos estimulantes o disminución de los inhibidores, es responsable de una alteración de la normal homeostasis tisular.

Aumento de factores de crecimiento o sus receptores. Uno de los mecanismos por el cual los tumores génito-uritarios mantienen una proliferación celular incontrolada es por la estimulación autocrina de factores tales como el EGF o el EGFr. En el cáncer de próstata, tan-

to en las líneas celulares andrógeno-sensibles como en las andrógeno-insensibles, existe una sobre-producción de TGF- α y EGFr, dando como resultado una continuada proliferación celular. Asimismo en el cáncer de vejiga se ha demostrado una sobreexpresión de EGF y EGFr, tanto más elevados los niveles cuanto más invasor sea el tumor, con menor tiempo libre de recidiva.

Sobreexpresión de TGF-B1. La mayor parte de los tumores génito-uritarios presentan aumento de TGF-B1, pero con reducida sensibilidad a los efectos inhibitorios sobre el crecimiento. En el cáncer de próstata, al progresar el tumor, las células adquieren resistencia a los efectos inhibitorios del crecimiento del TGF-B1, especialmente en los casos avanzados. Así pues en lugar de inhibir el crecimiento tumoral, lo potencia. Por otra parte, el TGF-B1 es un factor angiogénico y anula el efecto del sistema inmune del huésped. Así pues su sobreexpresión equivale a progresión tumoral y conducta muy maligna del tumor.

Mutación del proto-oncogen ras p21. Su sobreexpresión o mutación es responsable de una permanente estimulación de la cascada de señales intracelulares. Los distintos miembros de la familia ras (Ha-ras, Ky-ras, N-ras) son sobreexpresados en muchos tumores. En el cáncer de próstata se presenta sobreexpresión de ras p21 en estadios avanzados, especialmente en los metastásicos. También es bastante frecuente una elevación de ras p21 en el cáncer vesical de alto grado, siendo también común una elevación de ky-ras y n-ras en los tumores testiculares, no habiéndose demostrado mutaciones del gen

ras en los tumores renales.

Sobreexpresión del proto-oncogen c-myc. También es bastante común en los tumores urológicos. La sobreexpresión del oncogen c-myc hace que el ciclo celular no se detenga en los puntos de control. El 67% de las piezas de prostatectomía radical por cáncer de próstata presentan elevación de c-myc, siendo del 86% en el cáncer vesical G3 y del 73% en el cáncer renal, no habiéndose demostrado sobreexpresión en los tumores testiculares.

Aumento de ciclinas. Se ha demostrado aumento de ciclina D₁ en el cáncer vesical y en el cáncer renal. La sobreexpresión de ciclina D₁ lleva a la persistencia de la hiperfosforilación del pRb, por lo que no se detiene el ciclo celular en el punto G₁.

Mutación o pérdida del gen supresor pRb. La mutación o pérdida del gen pRb da lugar a una incapacidad de detención del ciclo celular en el punto de restricción. Se encuentra dicha alteración en gran número de cánceres de próstata, en 1/3 de los tumores vesicales (especialmente en el tipo invasor) siendo rara esta alteración en el cáncer renal y en los tumores testiculares.

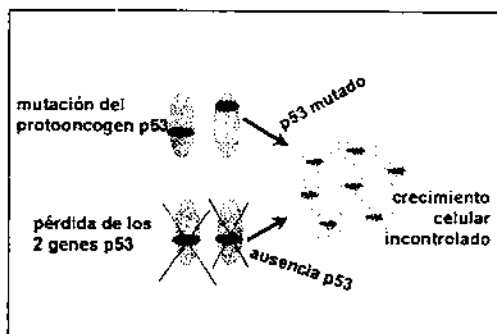
Mutación o pérdida del gen supresor p53. La mutación del proto-oncogen p53 da lugar a una proteína distinta de la que normalmente produce. En lugar de producir la proteína p53 "Wild Type" produce una proteína mucho más estable por lo que puede ser detectada por inmunohistoquímica.

El alto riesgo de transformación maligna en ausencia de p53 se debe probablemente a una menor oportunidad de reparar el DNA alterado y a la incapacidad de eliminar por apoptosis las

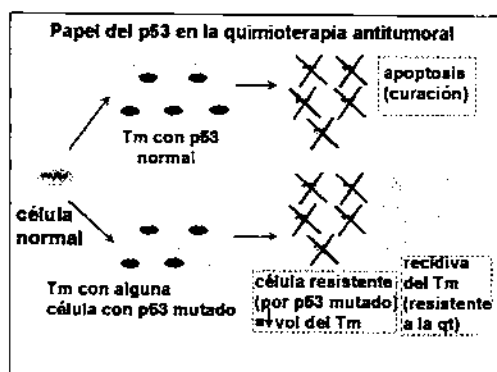
células que no pueden ser reparadas.

Gran número de cánceres humanos presentan mutaciones de p53: el cáncer de próstata en estadios avanzados, los cánceres vesicales infiltrantes y/o de alto grado, siendo en cambio más raro el de carcinoma renal y en los tumores testiculares tipo seminoma.

Un factor que puede contribuir a la curabilidad de algunos tumores por las drogas quimioterápicas es la posibilidad de que estos agentes produzcan una rápida apoptosis por ser lesionado el DNA de las células con p53 normal. Es



decir, ante una célula tumoral pero con p53 normal la quimioterapia puede dar lugar a la apoptosis celular y por tanto la curación del paciente. Si en dicha



población de células tumorales existen algunas con mutación del gen p53, la acción de la quimioterapia destruirá por apoptosis las células con p53 normal pero las que presenten el p53 mutado son resistentes a la quimioterapia, obteniéndose una disminución del volumen del tumor, con posterior recidiva tumoral por progresión de la población no sensible a la quimioterapia.

RESUMEN

La presentación realizada permite poder entender la terminología utilizada

por los investigadores en Biología Molecular frente a la oncogénesis. Gracias a la descripción en detalle de la normal fisiología del ciclo celular, la descripción de sus mecanismos de regulación, de los efectos estimulantes e inhibitorios de los factores de crecimiento, podemos ahora fácilmente interpretar el lenguaje utilizado y de esta forma estar preparados para salvar gracias al puente establecido el vacío de conocimientos y establecer de esta forma una relación cada vez más necesaria en la práctica clínica diaria con la Biología Molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aaronson SA. Growth Factors and cancer. *Science* 254:1146-1953, 1991.
2. Algaba F. Fundamentos de la evaluación anatomopatológica de los tumores. En prensa 1995.
3. Barret JC, Annar LA, Alcorta D, Preston G, Vojta P, Yin Y. Cellular tumescence and cancer. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol. LIX 411-419, 1994.
4. Canman CE, Chen CT, Lee MH, Kastan MB. DNA damage responses: p53 induction, cell cycle perturbations and apoptosis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol. LIX 277-287, 1994.
5. Chéchile G. Factores de crecimiento en el cáncer de próstata: mecanismos de acción y posibilidades terapéuticas. *Actas de la Fundación Puigvert* 12.3:173-178, 1993.
6. Cordon Cardo C, Waringer D, Petrylak D et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product. Prognostic indicator in bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 84:1256-1261, 1992.
7. Cory S, Strasser A, Jacks T, Corcoan LM et al. Enhanced cell survival and tumorigenesis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol. LIX 365-375, 1994.

8. D-Type Cyclins and Their cyclin dependent kinases: G₁ phase integrators of the mitogenic response. Their CJ, Kato J, Guell DE, Matsnoka M, Roussel MF. Cold Spring Harbor symposio on quantitative biology. Urol LIX 11-18, 1994. Desgrand-champs F, Taffoud R, Cussenet O, Teillac P, Le Duc A. Facteurs de croissance prostatique et hypertrophie ben gne de la prostate. Etat des connaissances actuelles et perspectives. Progrès en urologie. 2. 1031-1044, 1992.
9. Harley CB, Kim NW, Prowse KR, Weinrich SL et al. Telomerase, cell immortality and cancer. Cold Spring Harbor Symposia on Quantiative Biology. Vol. LIX 307-315, 1994.
10. Hartwell L, Weinert T, Kadyk L, Garvick B. Cell cycle chekpoints, genoma integrity and cancer. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Vol LIX 259-264, 1994.
11. Hatakeyama M, Herrera RA, Makeia T, Dowdy SP, Jacks T, Weinberg RA. The cancer cell and the cell cycle clock. Cold Spring Harbor Simposia on Quantitative Biology. Vol. LIX 1-9, 1994.
12. Lewis B. Genes V. Oxford University Press, 1994.
13. Lin J, Wu X, Chen J, Chang A, Levine AJ. Functions of the p53 protein in Growth regulation and tumor suppresion. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Vol. LIX 215-124, 1994
14. Lowe SW, Bodis S, Bardeesy N, McClatchey A et al. Apoptosis and the prognostic significance of p53 mutation. Cold Spring Harbor Symposia on Qualitative Biology. Vol. LIX 419-426, 1994.
15. Massague J. Transforming Growth Factor alfa. J. Biol. Chem. 265:21393-21396, 1990.
16. Massague J, Attisano L, Wrana JL. The TGF B family and its composite receptors. Trends cell Biol. 4:172-178, 1994.
17. Roberts JM, Koff A, Polyak K, Firpo E, Collins S, Ohtsbu M, Massague J. Cyclins, Cdk's and cyclin kinase inhibitors. Cold Spring Harbor Simposia on Quantitative Biology. Vol. LIX 31-38, 1994.
18. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon Cardo C et al. Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. J. Urol. 152:388-392, 1994. Kerr JFr, Winterfold CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. Cancer 73:2013-2026, 1994.
19. Sherr CJ, Kato J, Guell DE, Matsnoka M, Roussel MF. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Vol. LIX 11-18, 1994.
20. Sole-Balcells F, Chéchile G, Algaba F, Villavicencio H, Cordon Cardo C. Biología Molecular de los tumores urológicos. Tema monográfico. LX Congreso Nacional de Urología. Asociación Española de Urología. Junio 1995. ENE Ediciones. Madrid.
21. Steiner MS. "Review of Peptide Growth Factors in bening prostate hyperplasia and urological malygancy". J. Urol. 153:1085-1096, 1995.
22. Steiner MS. Role of Peptide Growth Factor in the prostate: a review. Urology 42:92-95', 1993.

23. Steiner MS, Satterwhite DJ, Moses HL. Molecular insights into altered cell cycle regulation and genitourinary malignancy. *Urol. Onc.* 1:3-17, 1995.
24. Symonds H, Krafl L, Renington L, Saenz Robles M, Jaks T, Van Dyke T. p53 dependent apoptosis in vivo: impact of p53 inactivation on tumorigenesis. *Cold Spring Harbor Symposio on Quantitative Biology*. Vol. LIX 247-258, 1994.
25. Williams BO, Morgen Besser SD, de Punto RA, Jacks T. Tumorigenic and developmental effects of combined germ-line mutations in Rb and p53. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol. LIX, 449-457, 1994.
26. Wyllie AH, Curder PIJ, Clarke AR et al. Apoptosis in carcinogenesis: the role of p53. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol. LIX 403-410, 1994.

L'ÀREA DE LA SANTA CREU DE BARCELONA, CENTRE SANITARI DE BARCELONA DURANT CIN- CENTS ANYS

Jacint Corbella
Acadèmic numerari

El recinte que comprèn els edificis de l'antic Hospital de la Santa Creu, junt amb la Casa de Convalescència i l'edifici de l'antic Col·legi de Cirurgia, constitueix el nucli del que ha estat el centre del passat sanitari de Barcelona durant més de cinc-cents anys, de començaments del segle XV fins ben entrat el segle XX.

En el conjunt de la trama urbana actual està delimitat pels carrers de l'Hospital, Egipcíaques, Carme i Floristes de la Rambla. Durant mig mil·lenni aquí es trobaven tant el centre de l'assistència mèdica com de l'ensenyament de la medicina a Barcelona. Aquest és un fet que actualment és poc conegut tot i que no ha passat pas tant temps per deixar-lo fora de la memòria ciutadana i es conserva viu el nom del carrer de l'Hospital.

*L'Hospital de la Santa Creu fou creat l'any 1401, reunint en una sola institució el que fins aleshores era una assistència esparsa en diferents hospitals de la ciutat de Barcelona, entre ells els de Marcús, Colom, Vilar, Desvilar, sant Llätzer i Peregrins. S'alcà en terrenys de l'antic hospital del canonge Colom, que ja devia tenir uns doscents anys d'anti-

guitat. La butlla de fundació fou emesa per Benet XIII, el papa Lluna, des d'Avinyó, el 9 de setembre de 1401. Es va bastir amb pedra de Montjuïc que el Consell de Cent de l'Ajuntament havia lliurat al rei Martí per la construcció d'un nou Palau Reial a la rambla, que no es va fer, i el rei cedí la pedra per l'hospital.

En principi l'hospital tenia quatre ales al voltant d'un pati central. Aleshores ocupava només la banda de mar de l'actual recinte, la que dona al carrer de l'Hospital.

Al cap d'un segle, el 1509, s'hagué d'ampliar i es van bastir altres naus. Les dues escalinates monumentals daten de l'any 1585. Durant el segle XVI tenia capacitat per entre quatre i cinc-cents llits. La mortaldat era alta i a vegades, en temps d'epidèmia, passava del 25% dels ingressats.

El segle XVII fou una època d'un to baix pel país, però l'hospital va tenir una ampliació prou important. Gràcies a quatre llegats es va poder construir el gran edifici barroc de la Casa de Convalescència, que permetia que els malalts tinguessin un període de recuperació quan eren donats d'alta, abans de tornar

a casa seva a o viure al carrer.

El tercer gran edifici fou el del Col·legi de Cirurgia, just al davant de la Casa de Convalescència, que es construí a la segona meitat del segle XVIII i és una de les restes més importants del neoclàssic a Barcelona.

Gairebé al mateix temps que l'Hospital, el mateix any 1401, el rei Martí va crear un Estudi de Medicina i Arts que és l'origen de la Facultat de Medicina. L'Hospital tenia una dependència doble, del Capítol de la Catedral i de l'Ajuntament, amb quatre administradors, dos per cada estament, ajuntament i bisbat, que constituïen la MIA (Molt Il·lustre Administració). Aquesta estructura ha arribat als nostres temps. Això era degut a l'origen doble, municipal o eclesiàstic, dels hospitals que es van integrar en el de la Santa Creu a començaments del segle XV.

L'hospital era prou gran, amb sales molt espaioses: llargues, amples i altes, i un pati central també gran. Arquitectònicament estava bé i ha durat en bona part fins ara. En canvi l'assistència va plantejar, moltes vegades i durant molt de temps, crítiques dures per les condicions deficientes de vida dels malalts, que estaven apilotats, passaven fred i es contagiaven amb infeccions. D'altra banda aquesta era una situació general a la medicina del temps i malgrat tot això l'hospital tenia un bon prestigi com ho demostren la gran quantitat de llegats que li deixaven en els testaments de molts ciutadans. Des d'un punt de vista arquitectònic és un monument important i la creu central del pati ha estat molt valorada.

*L'any 1717, com a conseqüència de

la guerra de Successió, Barcelona va perdre la seva universitat. L'hospital va perdre en bona part la seva funció docent i es va quedar només amb l'assistencial. La medicina s'havia d'ensenyar a Cervera, on no hi havia hospital. La cirurgia era una professió diferent, de nivell acadèmic i social inferior, i no se'n parlava gaire. Cap a la meitat del segle XVIII es va crear un Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona, mogut per l'empenta de Pere Virgili, que ja havia creat el Col·legi de Cadis l'any 1748.

El nou edifici destinat al Col·legi es va bastir molt de pressa, al costat de l'Hospital, i fou inaugurat l'any 1764. Es destinava a la formació de cirurgians per l'exèrcit i si en sobraven es podien dedicar a l'assistència de la població civil, com de fet es produí. Cap a finals del segle XVIII es van reunir les dues professions, metges i cirurgians, en el que se'n va dir la "facultat reunida"; la unió definitiva es féu a partir de 1827.

*L'any 1843 el Col·legi de Cirurgia es va transformar en Facultat de Ciències Mèdiques i durant dos anys reuní també els ensenyaments de Farmàcia, que de seguida es va separar. La relació amb l'hospital, on feien l'ensenyament pràctic els alumnes, tant del Col·legi com de la nova facultat, fou molt intensa però sovint amb moltes tensions i dificultats. Moltes baralles estaven influïdes per factors personals, afavorides per la dependència diferent de l'hospital (ajuntament, bisbat) i del col·legi (que depenia de l'estament militar) o després de la facultat (que depenia del govern central).

*L'edifici de la facultat, que s'havia pensat per cinquanta alumnes i arribà a tenir-ne més de mil, s'havia quedat pe-

tit. Coincidint amb una etapa d'expansió de la ciutat de Barcelona que portà a l'Exposició de 1888 i a l'annexió dels pobles del pla, es va fer el projecte d'una nova facultat de medicina. També havia de tenir un hospital propi, gran i modern, que resolgués els problemes de la mala relació institucional. Es va pensar en fer-lo en un espai de l'Eixample que fos més sa que el nucli atapeït de la ciutat vella.

La tramitació del projecte i les obres van ser molt lents. Al final la nova facultat, amb hospital propi, es va inaugurar l'any 1906. Estaven al carrer de Casanova, on encara tenen una bona activitat, tot i que ara ja van tenint els mateixos problemes que afectaven, fa cent anys, al vell hospital de la Santa Creu.

L'antic Hospital de la Santa Creu va quedar amb una activitat disminuïda. Per primera vegada hi havia dos grans hospitals a Barcelona, el vell i el nou, apart de sanatoris per malalts mentals. El propi Hospital de Santa Creu havia traslladat els seus malalts mentals al nou "manicomi" de sant Andreu feia només alguns anys. En aquesta línia es pensà traslladar tot l'hospital i se'n bastí un de nou, en un gran recinte, pel camí d'Horta, prou lluny del centre com per desanimar a molts. Així es va fer el nou Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en record de Pau Gil, que havia fet una gran deixa per un nou hospital.

L'edifici antic va ser comprat per l'Ajuntament a l'administració de l'Hospital. El trasllat fou lent i molts no volien marxar: va durar anys, a la dècada dels anys vint. Encara el mes de juny del 1926 hi va morir un dels seus pacients: més il·lustres, l'arquitecte Antoni Gaudí,

que havia estat atropellat per un tramvia.

*Els vells edificis van canviar el seu destí. El primer que fou abandonat fou el del Col·legi de Cirurgia, que no era de propietat municipal sinó de l'administració central. Durant un temps fou escola de magisteri i més tard fou cedit a la Reial Acadèmia de Medicina, com a nova seu que substituïa l'antiga del carrer dels Banys Nous. La cessió, per part del govern a l'Acadèmia, es féu en un acte solemne, presidit pel rei Alfons XIII, amb assistència del govern, el 4 d'octubre de 1929. El president de l'Acadèmia, que va rebre l'edifici, era aleshores August Pi i Sunyer, catedràtic de Fisiologia a la facultat i antic diputat republicà.

L'edifici de l'Hospital, més gran, ha passat a ser la seu de la Biblioteca de Catalunya i, en algunes parts hi ha, entre altres, l'Escola Massana, de Belles Arts, la Reial Acadèmia de Farmàcia i algunes biblioteques. La casa de Convalescència és avui la seu de l'Institut d'Estudis Catalans.

*L'edifici del Col·legi de Cirurgia és una mostra, de les poques que hi ha, del neoclàssic a Barcelona. Fou projectat per Ventura Rodríguez i cal valorar principalment l'amfiteatre anatòmic, de bellesa excepcional. Entre els professors que van fer aquí la seva tasca docent cal recordar els noms de Pere Virgili, el gran reformador de l'ensenyament en el segle XVIII; d'Antoni Gimbernat, anatòmic de prestigi europeu en el seu temps; de Santiago Ramon y Cajal, que fou catedràtic de Barcelona de 1887 a 1892 i féu aquí els seus treballs bàsics sobre la doctrina de la neurona. El propi

Cajal diu que l'any 1888, que era catedràtic de Barcelona, va ser "mi año cumbre" per la importància dels seus descobriments. Entre els deixebles del Col·legi que feren després una tasca important fora d'aquí cal esmentar, Mateu

Orfila, alumne a la primera dècada del XIX; que havia de ser degà de la facultat de medicina de París durant disset anys (1831-1848) i impulsor de la toxicologia experimental.

RESUM CRONOLÒGIC

Segle XV (1401): Creació de l'Hospital de Santa Creu i de l'Estudi de Medicina i Arts, en temps del rei Martí.

Segle XVI: Ampliació de l'Hospital amb noves naus. Dues escalinates monumentals (1585).

Segle XVII: Casa de Convalescència (1629-1680).

Segle XVIII: Creació del Col·legi de Cirurgia, amb un nou edifici (1760). Inauguració el 1764.

Segle XIX: Facultat de Ciències Mèdiques (1843). Santiago Ramón y Cajal és catedràtic de la facultat (1887-1892).

Segle XX: Trasllat de la facultat al carrer de Casanova (1906). Trasllat lent de l'Hospital al nou recinte de Sant Pau. Mor, encara a la Santa Creu, Antoni Gaudí (juny de 1926).

DESTÍ ACTUAL DELS EDIFICIS:

Hospital: *principalment Biblioteca de Catalunya*

Casa de Convalescència: *Institut d'Estudis Catalans*

Col·legi de Cirurgia: *Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.*

EL IMPACTO DE LOS DESCUBRIMIENTOS DE PASTEUR EN LA CIENCIA MÉDICA

Francisco García Valdecasas

La extraordinaria obra científica de Louis Pasteur se puede enfocar desde muy diversos puntos de vista. Lo más habitual es hacerlo de una manera biográfica, analizando su origen humilde, sus primeros estudios no demasiado brillantes, su curiosidad inquisitiva, su tenacidad persiguiendo hechos reales etc. etc. También se pueden analizar los grandes descubrimientos que llevó a cabo, o la Institución que creó, de tanta importancia para la Ciencia, o los éxitos de ésta en el curso de la historia posterior. Sin embargo yo voy a elegir una faceta quizás poco considerada y que a mi parecer fue la causa de la extraordinaria resonancia que tuvieron sus descubrimientos.

Claro está que siendo mi profesión la de médico, de todas las huellas que sus estudios dejaron, sean las que impactaron en las ideas médicas las que a mí me parecen de mayor transcendencia. Si yo digo ahora que la Medicina con mayúscula, la verdadera Medicina, nace con Pasteur, habrá más de uno que me considere exagerado y piense que quiero escribir, estimulado por el solemne aniversario, algo que cause verdadera sensación en quien me lea. A qu en tal piense le ruego que no se impacien-

te y reserve su juicio definitivo para el final de haberlas leído.

Nadie podrá poner en duda la afirmación de que la Medicina es la Ciencia de Curar. Pues bien, si esto es así lo que yo he de demostrar ahora es, tan sólo, que hasta Pasteur nunca la Medicina había sido tal medicina, pues **jamás había verdaderamente curado**. Y esto no lo digo ahora por ser la ocasión propicia. Permítaseme que recoja aquí las palabras de un trabajo¹ mío de hace años.

"Pero a pesar de ello, la Terapéutica (hablaba de los años 1850 y de los grandes descubrimientos de aquella época) sigue igual. Descorazonado, el nuevo médico científico cae en el llamado escepticismo terapéutico y Bouchard, uno de los grandes clínicos franceses, de aquel tiempo, se expresa así: «Assurer le diagnostic, constater les lésions cadaveriques, c'était le but de l'activité médicale; traiter n'était plus qu'une concession aux exigences et aux préjugés du public». ...El sarcasmo de estas palabras indican todo un estado de ánimo. La situación se transformó a partir de Pasteur..."

En efecto, el dogma de los Cuatro Humores había calado tan hondo en el

¹ La Teoría de los Cuatro Humores o Como Sanaba la Antigua Medicina, MEDICINA E HISTORIA, Tercera Epoca, nº 36, 1991

transcurso de su larga pervivencia que no bastaban los sucesivos descubrimientos para ponerlo ni tan siquiera en duda. Consta históricamente que Vesalio, el gran anatómico del Renacimiento curaba a sus enfermos con las mismas reglas de evacuaciones humorales; sangrías, purgas, vomitivos etc. que cualquier otro médico. Harvey publica su célebre obra "De Motu Cordis" en la que describe la circulación de la sangre en 1628 y, sin embargo, cien años después consta que a Luis XV niño para curar una pequeña fiebre se le sangra repetidas veces, ya que el dogma de los Cuatro Humores establecía que el calor sobrante estaba en la sangre. En 1850 la Terapéutica sigue igual. De nada importaba tampoco que Galileo en 1610 hubiera arruinado la antigua concepción del Universo fundada en el Dogma de los Cuatro Elementos, el mismo origen de los Cuatro Humores de Hipócrates y ello a pesar del proceso inquisitorial. La Medicina, también a pesar de los avances de la Anatomía, de la Fisiología y del Diagnóstico sigue conservadoramente aplicando a mediados del siglo XIX los mismos remedios terapéuticos de tiempos de Galeno y Avicena: sangrías y purgantes.

Para analizar la trascendencia de los descubrimientos y nuevas ideas de Louis Pasteur en la revolución conceptual que tuvo lugar por su influencia, hemos de considerar primero, aunque sólo sea brevemente, la manera de pensar que aún regía en la Medicina de su época, tanto para la selección de las medidas terapéuticas a aplicar en los casos concretos de los enfermos como para justificar su fundamento.

Las viejas ideas cosmogónicas racio-

nalizadas por el pensamiento griego (Empédocles, Aristóteles) establecían que todo el Universo estaba constituido en sus fundamentos por cuatro Elementos (στοιχειον), dos a dos opuestos entre sí. Estos eran, el Calor y el Frío por una parte y lo Grávido y lo Ingrávido por la otra. Se simbolizaban los dos primeros en el "fuego" y el "agua". Los dos segundos en la "tierra" y en el "aire". Todas las cosas del mundo se componían en "diversa proporción" de éstos, y sólo de éstos, cuatro elementos.

Hipócrates simbolizó en el cuerpo humano (y de los animales) los Cuatro Elementos en los cuatro "Humores". La Sangre y la Pflagma (Linfá) representaban el calor y el frío. La Bilis y el Pneuma (el soplo, el aliento) representaban a la tierra y al aire (espíritu). Cada ser tenía una determinada "Complexión" según la proporción en que contenía normalmente los cuatro elementos y dentro de la Complexión natural podía en cada ser sobresalir uno de los elementos por su relativa abundancia de lo que resultaban los "Temperamentos". Así los hombres podían ser de temperamento "Sanguíneo" (fugoso) o Flemático (frío). También podían ser de temperamento "Grave" (reflexivo) o colérico.

Las enfermedades consistían en el desequilibrio circunstancial de la proporción debida de estos cuatro elementos. Por lo tanto la norma general para la curación había de ser la "evacuación" del que estuviera en exceso. Si había aumento del calor corporal, la fiebre (lo más frecuente) se imponía el evacuar este calor. Como la sangre era el humor que contenía preferentemente el calor, para evacuarlo la medida más apropiada era la sangría. En el caso de

que abundara la "gravidez", la depresión, la medida terapéutica habría de ser la administración de purgantes que eliminasen la bilis, y si fuera necesario, utilizar los purgantes drásticos, los más violentos. Dado que la manifestación más frecuente en las enfermedades ordinarias era el aumento de calor corporal (la fiebre), se comprende que la medida terapéutica idónea en ese caso, la sangría, se prodigase ampliamente.

El problema del médico ante el enfermo era, pues, el de distinguir (διαγνωστικὸς) el elemento que, encontrándose en exceso, fuese el causante de la enfermedad. Los indicios eran elementales; la fiebre, naturalmente, indicaba exceso de calor y por ello para eliminarlo había que sacar sangre. Si el síntoma más aparente era el ánimo ausente con tendencia al sueño, lo que dominaba era el frío y había que dar calor. Si el ánimo estaba deprimido, lo que hoy seguimos llamando con el mismo nombre, se juzgaba que sobraba "tierra" y por ello había que eliminar bilis. En las depresiones intensas se juzgaba que era una bilis muy cargada de "gravidez" la causante, la llamada bilis negra (atrabilis). Si la bilis que abundaba era la bilis normal el individuo era "colérico". Y así sucesivamente.

Los remedios a usar no sólo eran "evacuaciones", ya quirúrgicas (sangrar, trepanar), semiquirúrgicas (fuentes, excoりaciones, lavativas, sanguijuelas, ventosas) etc. También se podían usar las "virtudes" de los otros seres de la Naturaleza cuya "compleción" tuviera

un exceso del Elemento que el enfermo tuviera en defecto de acuerdo con la Teoría de los humores o favoreciese la eliminación del que tuviera en exceso. Los más utilizados eran las plantas y con ellas se elaboró la misma doctrina. Así las plantas que producían sueño y embotaban el intelecto, como el opio, lo hacían porque eran "frías" (resfriaban, en la palabra que entonces se usaba). Por el contrario si la planta irritaba y levantaba ampollas en la piel como la "Thapsia" eran calientes. Si provocaban la orina, favorecían la evacuación de la pituita. Si provocaban la evacuación intestinal, purificaban (purgaban) de forma general.

Sin embargo, la mayor parte de las veces se hacen las interpretaciones por los caracteres organolépticos. Así la lechuga se consideraba "fría" por la sensación que da al tacto y aún lo más frecuente era hacer la clasificación por el sabor según convencionalismos cuyo origen es muy oscuro. Así las plantas amargas se consideraban que en ellas dominaba el elemento "tierra". Las saladas eran secas (les faltaba agua). Las agrias eran frías y las dulces calientes. Las untuosas y grasas son aéreas y acuosas. En fin todo un galimatías difícil de aceptar hoy día pero en el que entonces se creía con respeto religioso. Por ello no es de extrañar que Laguna, el famoso médico de Carlos V, Felipe II y el papa Urbano IV, uno de los médicos más notables de su época, estampara en su anotación previa a la traducción (una de las primeras) del célebre

‡ Pedacio Dioscorides Anazarbeo, Ambres 1555

‡ Simple=planta o mineral o producto natural

tratado griego de Botánica Medicinal conocido por el "Dioscórides"² la siguiente frase:

"Ayudado pues de aquestas universales reglas, oh amigo lector, podrás sin dificultad conocer, **en llegando la medicina a la boca**, de qué virtud o cualidad sea dotada..."

Debemos señalar un tercer problema con el que el médico se encontraba a la cabecera del enfermo. Si ya era difícil el averiguar cual era el "Humor" pecante y más aún cual sería el "simple"³ más conveniente (no sólo la planta, también entraban en consideración aunque en menor proporción la orinas y excrementos de animales y del propio enfermo, así como productos de origen mineral) para el enfermo concreto. Había que precisar si aquel humor "pecante" lo era sólo por exceso o por defecto o, y aquí hay un detalle importante, el humor "pecante" podía también ser "**corrupto**". No se podría definir con pensamiento moderno que se comprendía con este adjetivo, claramente deducido de los caracteres organolépticos que adquirirían las sustancias orgánicas que sufrían la putrefacción y entre ellos el más importante era el "mal olor". La "corrupción", denotada por el mal olor, producía la "peste" es decir la ruina propagada de enfermedades y pueblos. La corrupción se transmitía por el aire (enfermedades pestíferas).

El concepto de aire "corrupto" es fundamental en la concepción de las enfermedades "pestíferas" es decir contagiosas y llegó a los tiempos de Pasteur, contra el cual tuvo que luchar este autor. El aire es un elemento constituyente de la Naturaleza, como el agua, como la tierra y como el calor. Pero el

aire se podía corromper (también se corrompía el agua) y transmitir enfermedades, no por exceso o por defecto, sino por su propia corrupción, por su propia alteración.

De aquí salía un nuevo concepto. La evacuación de los humores no sólo era necesaria porque había mayor cantidad de la exigida por la "complexión" natural, sino también porque el humor alterado causaba daño y había de ser eliminado, no sólo el exceso sino la totalidad. Naturalmente se suponía que el humor nuevamente generado por el organismo no era corrupto. Con esta idea las "evacuaciones" se acentuaron más y más. Llegaban a extenuar al enfermo al límite de la supervivencia y cuando se extinguía su vida en la frialdad del colapso, el médico decía satisfecho "Le malade a mort gueri".

En las heridas el humor que se ponía en contacto con el aire se alteraba y se había de eliminar, por lo que era contrario el que la herida se cerrara de "primera intención". Antes de cerrarse la herida, se había de eliminar aquel humor que se concretaba en el "pus". En consecuencia se observaba cuidadosamente el pus y de su aspecto se deducía la mayor o menor bondad de su naturaleza. Al pus más conveniente se le llamaba "pus loable" y para conseguir este pus se empleaban diversas técnicas.

El pus loable era aquel de aspecto espeso y color amarillo ligero. En las heridas de guerra había que provocarlo lo más rápidamente posible. Había que conseguir que supuraran lo más pronto. Todos hemos leído en aquellas novelas de la época romántica como las mujeres en la retaguardia de las frecuentísimas guerras, ayudaban a los heroicos

ejércitos dedicándose a la producción de "hilas" para la curación de los heridos. Las tales "hilas" eran simplemente lienzos deshilachados que se ponían entre los labios de la herida para que no se cerrara enseguida sin haber supurado debidamente.⁴

Esta esquemática exposición del Dogma de los Cuatro humores será juzgada por alguno como demasiado simple. Una teoría que pervivió sin discusión alguna durante más de mil años había de tener multitud de tratadistas y no menor número de proposiciones y variantes. Pero todo ello dentro del intocable concepto religiosamente respetado. Así pues, se puede comprender la conmoción que en aquel tranquilo lago de respetadas ideas produjeron los nuevos conceptos que Pasteur proponía, con la terquedad que le caracterizaba, como ciertos sin duda alguna. Romper con una idea por falsa que sea, si es creída por toda una colectividad supone una proeza que pocos hombres han conseguido realizar.

Pasteur tenía una gran ventaja desde este punto de vista. **Pasteur no era Médico.** No había sido alienado en las escuelas de medicina machaconamente a lo largo de todos los estudios. Por eso pudo ver claro desde el primer momento la verdad que se ofrecía ante sus ojos. Antes que él ya se habían visto microorganismos de diversa índole. Leeuwenhoek había visto con su nuevo microscopio los espermatozoides y otros

"animalculos". Bilharz había descubierto los microbios que llevan su nombre. Pero su descripción no había tenido resonancia. El problema no era el mismo que el de Galileo. Galileo con sólo observar los movimientos de los satélites de Júpiter, la idea de la Naturaleza especial y distinta del mundo supralunar (del Cielo) podía darse por destruida. Ver los microbios no era suficiente. En realidad Pasteur ni siquiera era inicialmente un microbiólogo.

De todos es sabido que Pasteur comenzó por el estudio de la Fermentación⁵ demostrando que este proceso se debía a la actividad de microorganismos (1857). Era éste un ejemplo típico de la capacidad de acción del aire "corrupto". Sobre todo cuando se prolongaba y aparecía la formación del vinagre. El zumo de la uva o el de la remolacha se transformaban por el contacto con el aire, llegaban a "hervir" (fermentaban). Pero el aire calentado no producía ya el efecto. No era el aire, pues, sino los gérmenes vivos que contenía los causantes de la fermentación... Pasteur negó en consecuencia la "generación espontánea" uno de los mitos que se habían dado para justificar la aparición de gérmenes en el aire corrupto. Pasteur demostró que aquel mismo aire si se calentaba hasta los 50 °C (pasteurización) detenía el proceso y ya no era capaz de inducir la fermentación agria. El mito de la corrupción del aire se había destruido. Pero había más. No

⁴ El Diccionario de la Lengua define la palabra "hila" (entre otras acepciones) como "hebra que se sacaba de un trapo de lienzo usado y servía, junto con otras para curar las llagas y heridas"

⁵ Antes ya había descubierto la isometría del ácido tartárico

era el aire el que se corrompía. Había algo, sí, pero ese algo eran gérmenes vivos que el aire transportaba (Década de los 860).

Pasteur persistió con su idea. Gérmenes vivos similares habían de existir en todas las cosas y no sólo en el aire. Debían existir también en el agua, en los objetos, en las manos, en la tierra etc. Gérmenes vivos similares debían ser también la causa de otras alteraciones, por ejemplo: las enfermedades contagiosas. En 1865 estudiando las enfermedades de los gusanos de seda, vuelvo a repetir Pasteur no era médico, identifica los gérmenes causantes, señala los gusanos enfermos y recomienda el aislamiento de los que están sanos. El éxito es total. Los nuevos gusanos criados sin contacto con los enfermos permanecerán sanos. La enfermedad desaparece.

El camino se abre para la aplicación de los nuevos conceptos al propio ser humano. En 1867 propone que los cirujanos destruyan por el calor los gérmenes que puedan encontrarse en los instrumentos y en todos los elementos de cura y en el aire.

La conmoción en el mundo científico fue extraordinaria. Y naturalmente no todo el mundo estuvo dispuesto a aceptar los nuevos hechos, a abandonar teorías y pensamientos que tenían miles de años de antigüedad. La controversia se centró en la última proposición: la curación de las heridas tan abundantes en aquella época en los países europeos en perpetua guerra. Se venía al suelo la dogma del "pus loable" ¿Sería posible?

Las opiniones se dividieron. El cirujano español López Jiménez fue de los

más entusiastas de las nuevas ideas. Pero como de todos es sabido el inglés J. Lister fue el más eficaz para el triunfo de los nuevos conceptos. Tuvo que luchar intensamente sin embargo. No sólo el aire era el portador de microbios, lo eran también las manos de los cirujanos, las vendas, las "hilas" (naturalmente se desterraron) y el ambiente hospitalario especialmente, pues el aire de los hospitales llevaba gérmenes al parecer de especial actividad.

Pasteur creó así el concepto de infección por gérmenes patógenos y más importante aún se creó el concepto de lucha del organismo contra dichos gérmenes de una manera racional. Y todavía más importante, se creó el concepto de inmunidad sobre bases sólidas. El organismo aprendía a defenderse y por ello había enfermedades que se padecían una sola vez. Aún más, Pasteur tomando como ejemplo a la única "vacuna" conocida con anterioridad imaginó que al organismo se le podía "enseñar" a defenderse por medio de infecciones semejantes menos virulentas. Explicó por lo tanto la eficacia de la "vacuna"⁶ cuyo contagio inmunizaba contra la enfermedad gravísima de la viruela y que Jenner aprendió empíricamente sin poder darle una explicación científica satisfactoria.

El mito del efecto benéfico de la evacuación de los humores pecantes quedó igualmente destruido. La sangría desapareció del armamento terapéutico y no se empleó más ni en el paludismo, ni en la tuberculosis, ni en la fiebre puerperal ni en tantas otras fiebres.

Por otra parte Pasteur siguió dedu-

⁶ "Vacuna" enfermedad de la vaca producida por un virus semejante al de la Viruela

ciendo nuevas consecuencias. Si con enfermedades "semejantes" menos peligrosas se enseñaba al organismo a defenderse, para conseguir el mismo fin se podía atenuar la virulencia (cuando no se conociese especie semejante) por medios artificiales. Crea así dos nuevos conceptos. Por una parte confirma el viejo aforismo del *Vis medicatrix Naturae*. Pero la fuerza curativa de la Naturaleza, que la Ciencia encuentra cada vez más poderosa y decisiva según nos confirman los nuevos hechos de la Inmunología moderna, no puede interpretarse con las simples deducciones de la antigua medicina filosófica: si el enfermo sangra espontáneamente no es porque le sobra sangre según se creía; argumento que justificaba la sangría en la tuberculosis pulmonar.

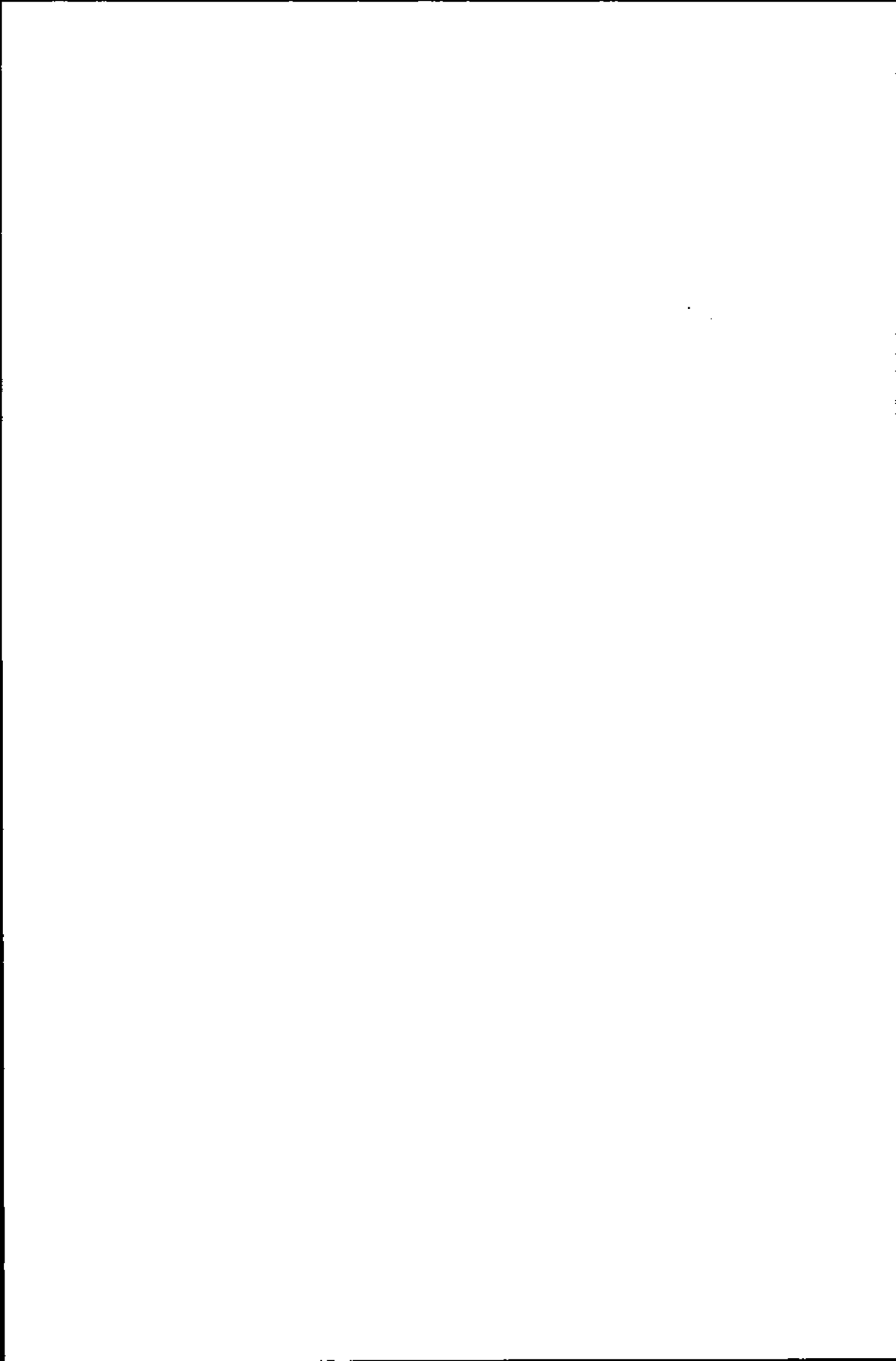
La *Vis Medicatrix Naturae* existía pero era algo muy distinto y mucho más complejo. Pasteur tuvo el valor de afrontar semejante problema y sus éxitos en la vacunación de animales y hombres dejaron perpleja a toda una Humanidad.

Muchas de las investigaciones de Pasteur tuvieron una repercusión prácti-

ca de trascendencia universal. La opinión pública lo veneró entusiasmada por ello. Desde problemas prácticos que podríamos llamar vulgares, como la conservación de la cerveza y del vino hasta la eliminación de enfermedades del ganado nada se le resistía. Sus éxitos culminaron con la curación de hombres abocados a la más terrible muerte por haber sido mordidos por perros que padecían la rabia y con el nuevo tratamiento de las heridas con material esterilizado.

Y con esto termino. Ahora, en el Centenario de su fallecimiento, he querido destacar en la gran obra de Pasteur lo que, a mi juicio, parece más trascendental: el cambio de ideas, la creación de un horizonte médico científico por completo distinto. El nuevo concepto de la enfermedad destruía definitivamente el dogma de los cuatro humores y éste tenía la mayor importancia que pueda imaginarse para el devenir de la Humanidad.

Por tercera vez repito: Pasteur no era Médico. Pero fue el Fundador de la verdadera Medicina.



"INSIGHT", UN CONCEPTE DE SINTESI

Josep Miret i Monsó

Durant la guerra del 14-18, el psicòleg estonià W. KÖHLER investigava en una isolada estació zoològica que els alemanys havien establert a Tenerife. Allí féu aquesta observació:

Tenia uns ximpanzés en una gàbia, els quals veien, a l'altra banda de la reixa, un ramell de bananes. Dins de la gàbia hi havia dos pals, que es podien empalmar a pressió l'un amb l'altre; un d'ells tenia a l'extrem un ganxo, que un cop empalmats els pals punta a punta permetia d'atreure el ramell cap a la gàbia i posar-lo a l'abast dels ximpanzés.

D'antuvi, algun simi provà d'agafar les bananes estirant els braços entre els barrots, però no hi va arribar. Provà després amb un dels pals, però encara feia curt i va fracassar novament. Repetí els intents, sempre infructuosos, fins que ho abandonà i va retirar-se a jugar amb els dos pals separats. Llavors, en el curs de la seva activitat lúdica, va connectar casualment els dos pals. Seguí jugant, sense relacionar de moment aquesta troballa amb el problema anterior. Però poc després, *bruscament*, tornà a la reixa, ara amb els dos pals connectats, i els va treure enfora amb la clara i eficaç intenció d'engrapar el ramell i atreure'l.

L'efecte de l'*insight* (*einlicht*, en l'original alemany) consisteix que el subjecte *troba* la solució sense procedir per un tempteig visible, ni actuar d'una manera prèvia (quan uneix els pals) amb la

intenció de resoldre el problema. La connexió la realitza casualment mentre juga; un cop assolida, el simi no reacciona d'una manera immediata: no té present el problema, no n'està pendent. Però el problema persisteix, i en un nou moment que se'n recorda, el subjecte descobreix de cop que per tal de satisfer el seu anterior desig pot emprar el pal allargat.

Tenim, doncs, cinc etapes: 1, planteig del problema i intent de resoldre'l; 2, abandonament per cansament o avorriment; 3, latència del problema, fins i tot quan d'una manera casual 4 ha construït l'eina amb la qual el pot resoldre; i 5, la reactivació *brusca* del problema i l'acció final resolutiva.

Es como si en el moment 5 s'encengués una bombeta, diuen els psicòlegs de la *Gestalt*. Aquest mecanisme, que és una possible forma d'aprenentatge, fóra l'*insight*. Hom ha proposat de traduir-ho per *besllum*, atès que s'albira la solució; *invisió*, o visió interna; *perspicàcia*, per l'agudesia. Totes elles versions parcials. SARRÓ proposava *il·luminació*; i Josep Oriol ESTEVE, *copsar*, per cal de remarcar la brevetat del fenomen: la solució de la totalitat del procés apareix de cop i volta, d'una manera global i completa, sense haver procedit conscientment i pas a pas per un raonament més o menys analític, és a dir, parcel·lat en etapes. El Diccionari Enciclopèdic de Medicina (d'Oriol CASSAS i Cols.) es decideix per

Intuïció.

El moment 5 és bruscat. Però, què passa durant la latència 4? No és un període de buidor ni de passivitat, sinó que en ell una dinàmica imperceptible, no dirigida conscientment, apunta cap a la solució. (Això permet a SKINNER de dir que l'*insight* no existeix: en realitat no nega l'existència d'aquest fenomen, sinó que se l'hagi de considerar un cas a part, una bandera de la *Gestalt*, de naturalesa misteriosa o inexplicable. Segons ell es tracta només d'un automatisme que ens pot passar desapercebut perquè es realitza a un nivell especial d'activitat, però que no per això implica cap diferent qualitat que la de les altres maneres de resoldre el problema per un procés més evident. Per la seva banda, altres autors dirien també que la direcció d'aquest procés fóra la normal, però que s'estaria desenrotllant a un nivell *inconscient*).

TOLMAN s'ha ocupat d'una forma d'aprenentatge que el relaciona amb la *Gestalt*. Ha estudiat i divulgat un experiment que ha esdevingut clàssic, i del qual remarca que la paternitat correspon a H.C. BLODGETT (1929). En esquema és així: Hom posa unes rates en un laberint i deixa que hi circulin lliurement. Un dels camins (A) duu a la sortida d'una manera directa i ostensible; un altre (B) també hi duu, però indirectament i fent marrada; i encara algun altre (C) és igualment accessible i fàcil de transitar, però no porta a la sortida. Després hom intercepta visiblement (en el tram O el camí principal A que porta a l'esquerra X) i les rates ja de primera intenció agafen el camí indirecte B, sense que vagin als camins que no tenen sortida. La rapidesa i seguretat

en l'escollença demostren que hi ha hagut un *aprenentatge latent* (que segons remarca també TOLMAN, en certa forma ja fou observat per Karl S. LASHLEY), és a dir, que les rates han elaborat "mentalement" (?) el laberint mentre el recorrien. Naturalment, a aquest fet *cognitiu* hi col·laborarien les percepcions externes i les de l'aparell locomotor de l'animal. Aquest aprenentatge no invoca la llei de l'efecte de THORNDIKE; ni la noció de cap reforç, sigui en el sentit reflexològic primitiu de PÀVLOV, ni en el del conductista SKINNER. En canvi, recorda l'*insight* de la Psicologia de la Forma: la "penetració" en el problema sense que el subjecte aparentment s'ho proposi.

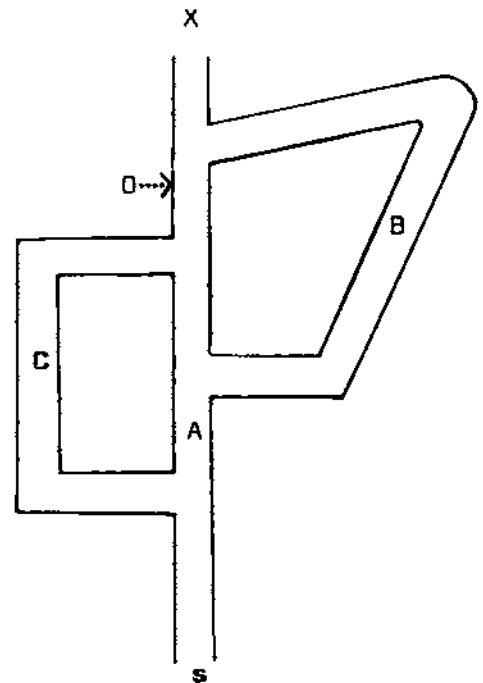


Figura esquemàtica

Heus ací dos criteris oposats. Per als psicòlegs aquest problema ja ve de lluny. PASCAL, referint-se a l'"orientació general de l'esperit" consideraba com un factor caracterològic diferencial, es referia a la gent que presenta un esperit de "*finesse*", que inquireix i percep matisos i subtileteses, clarobscur, enfront de la que té un esperit de *geometria*, que l'impulsa vers la precisió. Per als primers, l'instrument expressiu òptim és la paraula, amb les seves florijors, tempteigs i aproximacions discursives, per als segons són els números, amb la seva precisió eixuta i categòrica. (Remarquem, però, que la precisió numèrica, per aquesta condició d'eixuta de contingut, exigeix saber prèviament quina cosa s'avalua, és a dir que els números necessiten un referent, o sigui que necessiten apuntalar-se –i en certa manera definir-se i precisar-se– amb paraules que ens expliquin quin és el seu contingut qualitatiu: el *valor* d'una quantitat pot ésser molt precís, però ens cal saber *quina és la cosa* quantificada. Els números no ens permeten fugir de les paraules).

En realitat, PASCAL ens concreta dues tendències tradicionals:

D'una banda, l'afany d'explicar uns fenòmens psicològics dels quals tenim la vivència de la seva realitat subjectiva, però que l'intent de precisar els seus límits els fa molt poc comprovables. És el vessant "*mentalista*", la qual participa en bona part la *Gestalt* (o Psicologia de la Forma).

D'altra banda, l'afany d'objectivar i mesurar els fenòmens ha recorregut a la matemàtica, i s'ha anat acantonant en el corrent conductista. TOLMAN pertany a aquest segon corrent, però en l'experiment esmentat estableix un

pont amb la concepció de l'*insight*; a més hi introdueix una explicació que a desgrat de subratllar-ne la condició *latent* de l'aprenentatge (podríem dir-ne: aprenentatge "no conscient") li dóna un sentit que el vincula a la seva orientació cognotivista.

A més d'aquestes dues tendències tradicionals, actualment se'n perfila una tercera, relacionada amb la Psicoanàlisi. Entre nosaltres, l'esmentat Oriol ESTEVE i RUFÍÉ s'hi ha referit. Es tracta d'escatir les intencions del subjecte que recorre a l'*insight*. En síntesi: o bé en un determinat *insight* hom expressa una actitud vera, un interès directe, o bé el subjecte l'està emprant per a dissimular altres objectius o interessos? Aquest enfocament entra molt dins de la particular problemàtica psicoanalítica; és una qüestió bastant marginal a la que ara plantejem.

Hom ens dirà que fins ací tot això és Psicologia. Què té a veure amb la Medicina?

No contestarem, per massa obvi, que tota la Psicologia pot presentar algun carés mèdic. Ni referirem més concretament l'*insight* als deliris interpretatius psicòtics que ja cauen de ple al camp de la malaltia psiquiàtrica. Al·ludirem només la relació interpersonal entre metge i malalt o simplement entre el metge i l'acompanyant del malalt. I no sortirem de la caracterologia normal. La qualitat dels nombrosos malentesos que sorgeixen en el diàleg, si hom està atent als *insights* que sovint es presenten, justifica que ens interessi el tema. El subjecte que freqüentement els usa fa difícil el diàleg: té una excessiva tendència a interpretar les nostres intencions abans que les hi acabem d'ex-

posar; en intentar dialogar-hi sembla com si una barrera orgànica cerebral s'interposés entre ell i l'interlocutor. Entén el món a base d'una frondosa "intuïció" que se salta —o sembla que ho faci— els passos del raonament lògic sense deixar-nos temps de seguir-lo fins arribar a les seves conclusions. Àdhuc quan el curs ocult del seu pensament és encertat, ens deixa la impressió que no l'hem arribat a convèncer en aquells punts que li volíem discutir; i si la conclusió d'ell és desencertada, el sentiment de certesa que li'n queda invalida totalment el diàleg que hem intentat d'establir-hi.

I no cal dir la forta dificultat que ens pot crear en nosaltres si som nosaltres, o sigui el metge, els qui abusem de l'*insight* i ens saltem sense adonar-nos en la poderada i comprensiva anàlisi lògica en l'intercanvi dialèctic amb l'interlocutor. Fóra socialment greu que amb la nostra rapidesa o agilitat mental ens sentíssim portadors d'una intuïtivitat

que ens allunya de l'Altre, i que esdevinguda un mecanisme de compensació psíquica ens pogués dur un menyspreu de l'Altre.

Fins ara ens hem referit a l'*insight* en la mida que pot oferir un aspecte negatiu. Per al Psicoterapeuta —i això ja pertany al camp de l'especialitat, en el que no ens proposem entrar en aquest moment— és útil, però, estar a l'aguait d'aquells *insights* que el subjecte sent com una revelació, una descoberta brusca, una il·luminació, que de sobte li ofereix *una nova perspectiva en la seva vida*. Pot ésser equiparable a una vivència de l'"ah!" que el subjecte viu com un salt endavant en el seu procés d'individualització, de maduració. Naturalment, la positivitat d'aquest procés la sent i valora el propi subjecte; però el terapeuta ha d'ajudar a conscienciar-la i a refermar-la; a centrarla en la problemàtica i en la vida del pacient.

APLICACIÓN DEL CULTIVO IN VITRO DE PROGENITORES ERITROIDES Y MEGACARIOCITOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Florensa L (*), Woessner S (*), Besses C (*), Arboix A (**), Solé F (*), Sans-Sabrafen J (*).

(*) Laboratori de Citologia Hematològica. Unitat de Hematologia i Oncologia 1973. Hospitals l'Aliança. Barcelona.

(**) Servei de Neurologia. Hospitals l'Aliança. Barcelona.

Palabras clave: síndromes mieloproliferativos crònics; trombocitemia esencial; accidente vascular cerebral; cultivo BFU-E, CFU-Meg.

RESUMEN

La trombocitemia esencial (TE) se asocia a un elevado riesgo de complicaciones trombohemorrágicas. El diagnóstico de la TE se efectúa por exclusión del resto de síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC). En SMPC se ha descrito un crecimiento anómalo de progenitores eritroides y megacariocíticos (crecimiento endógeno) y propuesto como criterio diagnóstico.

El objetivo del presente trabajo ha sido: a) conocer el valor del crecimiento endógeno de progenitores eritroides (BFU-E) y megacariocíticos (CFU-Meg) circulantes como criterio diagnóstico en la TE, y b) su relación con el diagnóstico de accidentes vasculares cerebrales como primera manifestación de la TE.

Material y método: se cultivaron muestras de sangre periférica de 60 pacientes con TE, 10 con trombocitosis reactiva (TR) y 21 controles. Los BFU-E se ensayaron en presencia y ausencia de eritropoyetina (EPO) en el medio de cultivo, y los CFU-Meg en presencia y ausencia de medio condicionado leucocitario (MCL). Se consultó el registro de patología aguda cerebrovascular de 1099 pacientes con primer accidente cerebrovascular.

Resultados: de los 60 pacientes con TE, 42 (70%) presentaron crecimiento endógeno de BFU-E (en ausencia de EPO), y 38 (63%) crecimiento endógeno de CFU-Meg (en ausencia de MCL). Dicho crecimiento no se detectó en la TR ni en el grupo control. En el 91% existía crecimiento endógeno eritroide y/o megacariocítico.

De los 1099 pacientes con primer accidente vascular cerebral, en 6 (0,54%) la enfermedad cerebrovascular correspondió a la primera manifestación de una TE presentando los 6 pacientes crecimiento endógeno de BFU-E y CFU-Meg.

Conclusión: el crecimiento endógeno de progenitores eritroides y/o megacariocíticos circulantes es un hallazgo frecuente y característico de la TE que permite establecer un diagnóstico precoz aún en ausencia de trombocitosis elevada.

SUMMARY

Essential thrombocythaemia (ET) is associated with an increased risk of thrombohaemorrhagic complications. Current diagnostic criteria for ET are still essentially negative. In vitro cultures of haematopoietic progenitors have been reported to be useful in the diagnosis of myeloproliferative disorders since the so-called endogenous erythroid (BFU-E) and megakaryocyte colony formation (CFU-MK) have been found in these diseases.

The aims of the study have been: a) to know the value of endogenous growth of BFU-E and CFU-MK as diagnostic criteria in ET and b) to know their relation with the diagnosis of acute cerebrovascular accidents as a presenting manifestation of ET.

Material and Methods: We have studied erythroid (with and without erythropoietin) and megakaryocyte (with and without phytohaemagglutinin-stimulated leucocyte conditioned medium) colony formation in vitro, from peripheral blood in 60 patients with ET and in 10 with reactive thrombocytosis (RT) using the methylcellulose assay. The medical records of 1.099 patients with first ever acute cerebrovascular accident were searched.

Results: Out of 60 ET patients endogenous erythroid growth in 42 (70%) and endogenous megakaryocyte colony growth was observed in 38 (63%). None of the patients with RT or any of the controls showed either type of endogenous growth. Fifty-five (91%) of the patients with ET showed megakaryocyte and/or erythroid endogenous colony formation whereas five (9%) did not have any kind of endogenous colonies, although cultures were performed sequentially.

In conclusion, a positive endogenous erythroid and/or megakaryocyte colony growth from blood is a frequent and characteristic finding in ET patients that allows a diagnosis of this disease even an initial phase with a low platelet count, and should be used as a useful marker in the initial phase of this disease.

INTRODUCCIÓN

La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) que se caracteriza por una expansión clonal de megacariocitos que

conduce a un incremento absoluto de la cifra de plaquetas. La TE es considerada como el menos frecuente de los SMPC, sin embargo en la actualidad

con la incorporación del conteo de plaquetas en los hemogramas de rutina, ha incrementado el número de pacientes asintomáticos. La TE se asocia con un riesgo elevado de complicaciones trombohemorrágicas, habitualmente en el curso de la enfermedad y con recuentos de plaquetas superiores a $1 \times 10^{12}/L$. Esta situación es excepcional en pacientes con trombocitosis reactivas (TR). Por otra parte la presentación de accidente cerebrovascular isquémico como forma de presentación de la TE con cifras de plaquetas inferiores a $1 \times 10^{12}/L$ es infrecuente y apenas está referida en la literatura¹⁷. Es obvio que la TE debe diferenciarse de la TR (secundaria a estados de ferropenia, hemorragia, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, infecciones, neoplasias, esplenectomía, etc.) ya que las implicaciones pronósticas y terapéuticas son distintas. Los criterios diagnósticos para la TE, sugeridos por el PVSG³, siguen siendo esencialmente de exclusión del resto de SMPC. Existen estudios en pacientes con SMPC en los que se describe un crecimiento in vitro de progenitores eritroides y megacariocíticos anómalo, en ausencia de factores de crecimiento^{3,14} que se conoce como crecimiento endógeno. Algunos autores¹⁵ han propuesto el creci-

miento endógeno de progenitores eritroides, junto a otros datos, como criterio diagnóstico de TE. Estos datos presentan la limitación de que han sido referidos en un escaso número de enfermos y en alguna de las series se incluyen otros SMPC. En un estudio previo en pacientes con TE y policitemia vera pudimos demostrar crecimiento endógeno de progenitores eritroides y megacariocíticos, fenómeno no detectado en poliglobulias secundarias, en TR ni en controles¹⁶.

El objetivo del presente trabajo ha sido: a) conocer el valor del crecimiento endógeno de progenitores eritroides y megacariocíticos circulantes como criterio diagnóstico en la TE y b) su relación con el diagnóstico de accidentes vasculares cerebrales como primera manifestación de la TE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

A) Se incluye muestras de sangre periférica de 60 pacientes con TE, 10 con TR y 21 individuos sanos. Los datos clínico-biológicos de cada grupo de pacientes están descritos en la Tabla I.

Trombocitemia esencial: 58 de los 60 pacientes cumplían todos los criterios establecidos por el PVSG para el diag-

TABLA I. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y TROMBOCITOSIS REACTIVA

Diagnóstico	H/M	Edad	Hb (g/L)	Leucocitos ($\times 10^9/L$)	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Cr. Ph
Trombocitemia E. (n=60)	18/42	13-88	134,9 \pm 21,2	9,8 \pm 3,4	889 \pm 2,73 (58-60)	Ausente
Trombocitosis R. (n=10)	8/2	39-89	124 \pm 25	9,2 \pm 2,3	665 \pm 141	—

nóstico de la TE³. En los dos pacientes restantes no se pudo analizar la presencia de cromosoma Philadelphia por no haber podido obtener material medular suficiente. En todos los pacientes el estudio se practicó en el momento del diagnóstico y previo tratamiento.

Trombocitosis reactiva: este grupo estaba formado por 10 pacientes con trombocitosis de más de $6 \times 10^9/L$ plaquetas, secundaria a neoplasia en 3 pacientes, cálculo biliar en uno, infección en dos, esplenectomía en tres y fractura de cadera en uno.

B) Para conocer la relación del cultivo con los accidentes vasculares cerebrales trombocitosis (plaquetas $> 400 \times 10^9/L$) TE se solicitó la colaboración del servicio de Neurología para consulta del registro de patología cerebrovascular aguda que consta de 1.099 pacientes con primer accidente cerebrovascular diagnosticados en el período 1986-1992.

Método

Las muestras de sangre periférica se recogieron con heparina sódica y se procedió a una separación de células mononucleadas por centrifugación mediante gradiente de densidad con Fycol-Hypaque ($d=1077$).

Cultivo de progenitores eritroides BFU-E: se siguió la técnica de Iscove¹⁷. De forma abreviada 2×10^3 células mononucleadas se añaden a un medio de cultivo que contiene metilcelulosa, suero fetal de buey (30%), seroalbúmina bovina (10%), suero humano (2,5%), alfa-tioglicerol $4 \times 10^{-6} M$ (2,5%) y entropoyetina 1 unidad/ml. El crecimiento endógeno se estudió utilizando el mismo medio de cultivo sin añadir eritropoyetina (Epo).

Los cultivos se incubaron a 37 °C en una estufa con humedad al 100% y una concentración del CO₂ del 5%. Se consideró BFU-E a la agrupación de varias colonias (3 a 7) constituidas cada una de ellas por una agrupación celular de más de 50 células. Las colonias eritroides se identifican por presentar una tonalidad rojiza a veces muy intensa debido a la hemoglobina que contienen los eritroblastos. Cuando existían dudas sobre la verdadera naturaleza eritroide se procedió a la extracción individual de las colonias con una pipeta pasteur y se efectuó una tinción con May-Grünwald Giemsa.

Cultivo de progenitores megacariocíticos CFU-Meg: se siguió la técnica de Messner¹⁸. 2×10^3 células mononucleadas se añaden a un medio de cultivo que contiene metilcelulosa, plasma humano 30%, beta mercaptoanol (Sigma, $5 \times 10^{-6} M$) 5%, medio condicionado leucocitario estimulado con fitohemaglutinina (MCL-PHA) 5% y eritropoyetina 1 U/ml. El crecimiento endógeno de CFU-Meg se analizó utilizando el mismo medio de cultivo sin añadir MCL-PHA. La incubación se efectuó a 37 °C, 100% de humedad y 5% de CO₂. A los 14 días del cultivo se consideró colonia megacariocítica a la agrupación de más de 3 células de aspecto hialino y transparente. En ocasiones la identificación se tuvo que verificar por tinción de May Grünwald Giemsa y/o inmunocitoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal CD 61 contra la glicoproteína de membrana IIb/IIIa.

Valoración neurológica

En los pacientes analizados a partir del registro de PCVA en que se documentó trombocitosis se practicó la si-

guiente evaluación diagnóstica: hemati-
metría, perfil bioquímico, VDRL, Rx
tórax, ecografía abdominal, ECG, TC y
RM cerebral, ecocardiografía, angiogra-
fía arterial digital por sustracción y/o
Doppler de troncos supra-aórticos, mie-
lograma y cariotipo medular y biopsia
medular.

Métodos estadísticos

El significado de las diferencias entre
cada grupo se determinó en cada caso
con un test no paramétrico (prueba de
U de Mann Whitney).

RESULTADOS

Progenitores eritroides BFU-E: Cuan-
do las células mononucleadas de sangre
periférica procedente de individuos sa-
nos se cultivaron en el medio de cultivo
sin añadir Epo, no se observó creci-
miento de colonias eritroides. Al añadir
Epo al medio de cultivo, el número de
colonias fue de 12 a $48/2 \times 10^5$ células
mononucleadas sembradas (X:34;
DS:12). Tabla II, III.

Todos los pacientes con TE presenta-
ban crecimiento de BFU-E en presencia
de Epo en el medio de cultivo (X:90;

TABLA II. CRECIMIENTO IN VITRO DE BFU-E Y CFU-Meg CIRCULANTES

	BFU-E		CFU-Meg	
	EPO+	EPO-	MCL+	MCL-
T. Esencial (n=60)	90±65 (60/60)	13±23 (42/60)	15±18 (53/60)	9±1.6 (38/60)
T. Reactiva (n=10)	32±29 (10/10)	0 (0/10)	1.4±1.6 (7/10)	0 (0/10)
Control (n=21)	34±12 (21/21)	0 (0/21)	1±12 (16/21)	0 (0/21)

Número de colonias por 2×10^5 células mononucleadas (X, DS)
MCL: Medio condicionado leucocitario

**TABLA III. FORMACIÓN ENDÓGENA DE COLONIAS ERITROIDES
Y MEGACARIOCÍTICAS EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL
Y TROMBOCITOSIS REACTIVA**

	BFU-E	CFU-Meg	BFU-E y/o CFU-Meg
T. Esencial (n=60)	42/60 (70%)	38/60 (63%)	55/60 (91%)
T. Reactiva (n=10)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Controles (n=21)	0/21 (0%)	0/21 (0%)	0/21 (0%)

TABLA IV. DATOS CLÍNICOS Y HEMATOLÓGICOS DE LOS SEIS PACIENTES CON AVC COMO FORMA DE INICIO DE LA TE

	1	2	3	4	5	6
Sexo/Edad	M/59	H/67	M/32	M/79	M/61	H/77
Factores de riesgo	No	Fumador	Fumador	Fibrilación auricular	HTA	HTA Colesterol
AIT previo	No	No	Carotídeo	No	Carotídeo	Vertebrobasilar
Subtipo	AIT	infarto carotídeo	Infarto carotídeo	Infarto	Infarto carotídeo	infarto vertebrobasilar
Tiempo (meses)	2	5	6	1	1	12
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	569	547	546	731	760	414
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	6'1	10'1	14'6	12'8	5'9	8'5
BFU-E/CFU-Meg	+/-	+/+	-/+	+/+	+/+	-/+
Seguimiento (meses)	52	62	68	48	77	32
Pronóstico	No limitación funcional	No limitación funcional	Hemiparesia D moderada	No limitación funcional	Hemiparesia D espástica	Recidiva del AIT, exitus

AIT: Accidente isquémico transitorio

AVC: Acc. vascular cerebral

TE: Trombocitemia esencial

BFU-E: Unidades formadoras de colonias eritroides

CFU-Meg: Unidades formadoras de colonias megacariocíticas

DS:65). En ausencia de Epo en el medio de cultivo también se registró crecimiento de colonias eritroides en 42 de los 60 pacientes con TE (X:13, DS:23). Ningún paciente con TR presentó crecimiento eritroide en ausencia de Epo.

En el medio de cultivo sin Epo los valores obtenidos eran estadísticamente significativos al comparar la TE con la TR y el grupo control ($p < 0.005$).

Progenitores megacariocíticos: En el grupo control y en los pacientes con TR no pudimos detectar CFU-Meg en ausencia de MCL-PHA en el medio de cultivo. En 38 de los 60 pacientes con TE se registró crecimiento de colonias megacariocíticas en ausencia de MCL-PHA. (X:9; DS:1.6). Cuando el medio de cultivo contiene MCL-PHA, 16 de

21 individuos normales, 7 de 10 TR y 53 de 60 TR presentaban CFU-Meg circulantes. Tabla II, III.

El análisis estadístico de estos datos mostraron diferencias significativas entre la TE y la TR ($P < 0.005$).

De los 1099 paciente admitidos en nuestro hospital, desde Enero de 1986 hasta Diciembre de 1992, con primer accidente vascular cerebral, en 6 (0,54%) la enfermedad cerebrovascular correspondió a la primera manifestación de una TE. Los datos clínicos y hematológicos de estos pacientes están descritos en la Tabla IV.

La cifra media de plaquetas fue de $597 \times 10^9/L$. (Rango: 414 a $760 \times 10^9/L$) y el tiempo entre el accidente vascular y el diagnóstico de TE osciló entre 1 y 12

meses.

DISCUSIÓN

En condiciones normales el crecimiento *in vitro* de los diferentes progenitores mieloides, es dependiente de la presencia de factores de crecimiento. La formación endógena de colonias eritroides (BFU-E) en la policitemia vera ha sido ampliamente referida y es considerada como marcador de esta entidad, no habiéndose encontrado en la poliglobulia secundaria^{5,16,19,24}. También se ha descrito crecimiento endógeno de BFU-E (en ausencia de Epo en el medio de cultivo) en pacientes con TE, siendo la experiencia de la literatura relativamente corta (30 de 67 pacientes de un total de cuatro estudios)^{4,13,15,25}. Nosotros hemos observado este fenómeno en 42 de 60 pacientes con TE (70%) y en ninguno de los pacientes con TR ni en el grupo control. Recientemente Shih y cols¹⁶ han descrito que la TE difiere de la policitemia vera por la forma de responder los progenitores eritroides a la Epo. En su experiencia no hallan crecimiento endógeno de BFU-E en la TE con la excepción de los raros casos de policitemia vera enmascarada, por lo que no puede ser completamente excluida. En nuestro estudio todos los 60 pacientes con TE cumplían estrictamente los criterios diagnósticos establecidos por el PVSG. En todos ellos el examen se practicó en el momento del diagnóstico previo a todo tratamiento. A igual que Juvonen¹⁴ y otros autores, nuestros resultados indican que el crecimiento endógeno de BFU-E en la TE y su ausencia en la TR puede ser de gran valor para el diagnóstico diferencial entre la TE y la TR. Con todo la ausencia de crecimen-

to endógeno de BFU-E en la TE no excluye el diagnóstico de SMPC. El crecimiento endógeno de CFU-Meg ha sido referido en la TE y en otros SMPC y nunca en la TR ni en sujetos sanos, tanto en estudios de sangre periférica como en los de médula ósea^{10,16,25,27}. Dicho fenómeno lo hemos podido observar en la sangre periférica del 66% de pacientes con TE estudiados. Estos resultados están en concordancia con los referidos por otros autores especialmente con Juvonen y cols¹⁴. Dichos autores encuentran crecimiento endógeno de CFU-Meg en el 50% de sus pacientes utilizando el mismo sistema de cultivo y las mismas fuentes de estimulación. Por otra parte es de interés destacar que en nuestra experiencia, 55 pacientes (91%) con TE presentan crecimiento endógeno de BFU-E y/o CFU-Meg, mientras que los cinco restantes no mostraron dicho fenómeno a pesar de haber practicado cultivos secuencialmente. Estos resultados aconsejan la utilización preferente de ambos sistemas de cultivo en el estudio de la TE.

El crecimiento endógeno de ambos progenitores eritroides y megacariocíticos no marca diferencia entre la TE y otros SMPC y su ausencia no excluye el diagnóstico de TE.

El comportamiento anómalo del crecimiento de ambos tipos de progenitores eritroides y megacariocíticos en la TE es probablemente el resultado de una sensibilidad anómala a los factores de crecimientos y a los factores de inhibición^{5,9,27}. Recientemente también se ha implicado al oncogen *c-mpl*²⁸. Estas alteraciones probablemente juegan un papel importante en la TE y sugieren que la célula diana de la transformación

neoplásica en la TE escapa a los mecanismos de regulación fisiológica.

La disponibilidad de un marcador positivo para la TE permite un diagnóstico precoz. Esto es especialmente importante cuando el paciente tiene una cifra de plaquetas discretamente elevada e incluso normal lo que no le exime de presentar complicaciones hemorrágicas o trombóticas que requieren tratamiento citostático. Esta circunstancia se constató en tres de seis pacientes en los que el inicio de la TE fue un accidente vascular cerebral; en todos ellos se detectó un crecimiento endógeno de progenitores

eritroides y/o megacariocíticos. Este hallazgo permitió realizar el diagnóstico de TE en pacientes que por criterios de PVSG difícilmente hubiese podido ser aplicado este diagnóstico.

En resumen el crecimiento endógeno de progenitores eritroides y/o megacariocíticos de sangre periférica es un hallazgo frecuente y característico de la TE. Este fenómeno permite establecer un diagnóstico precoz aún en ausencia de una trombocitosis elevada con las consiguientes repercusiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arboix A, Besses C, Acin P, Massons JB, Florensa L, Oliveres M, Sans-Sabrafen. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. *Stroke* 1995; 26:1436-1466.
2. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke*. 1990; 1111-11213.
3. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Lazlo J. Essential thrombocythemia. An interim report from the Polycythaemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23:177-182.
4. Ruutu T. In vitro culture of hematopoietic progenitors in the diagnosis of blood disorders. *Leuk Res* 1992; 16:423-426.
5. Eridani S, Batten E, Sawyer B. Erythroid colony formation in primary thrombocythemia: evidence of hypersensitivity to erythropoietin. *Br J Haematol* 1983; 55:157-161.
6. Eridani S, Sawyer B, Paerson TC. Patterns of in vitro BFU-E proliferation in different forms of polycythaemia and in thrombocythemia. *Eur J Haematol* 1987; 38:363-369.
7. Patemen S, Ruutu T, Vuopio P. Hematopoietic progenitors in essential thrombocythemia. *Scan J Haematol* 1983; 30:130-134.

8. Juvonen E, Partanen S, Ruutu T. Colony formation by megakaryocytic progenitors in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1987; 66:161-64.
9. Gerwitz AM, Bruno E, Elwell J, Hoffman R. In vitro studies of megakaryocytopoiesis in thrombocytic disorders of man. *Blood* 1983; 61:384-389.
10. Komatsu N, Suda T, Sakata Y, Eguchi M, Kaji K, Saito M, Miura Y. Megakaryocytopoiesis in vitro of patients with essential thrombocythaemia: effect of plasma and serum on megakaryocytic colony formation. *Br J Haematol* 1986; 64:241-252.
11. Grossi A, Vannuchi AM, Rafanelli D, Vannucchi L, Rossi Ferrini P. Megakaryocyte progenitors in the bone marrow and peripheral blood of patients with myeloproliferative diseases. *Am J Hematol* 1987; 25:371-376.
12. Kimura H, Ishibashi, Sato T, Matsuda S, Uchida T, Kariyone S. Megakaryocytic colony formation (CFU-Meg) in essential thrombocythemia: quantitative and qualitative abnormal of bone marrow CFU-Meg. *Am J Hematol* 1987; 24:23-30.
13. Han Z, Brière J, Abgrall JF, Sensèbe I, Parent D, Guern G. Characteristics of megakaryocyte colony formation in normal individuals and in primary thrombocythaemia: studies using an optimal cloning system. *Exp Hematol* 1989; 17:46-52.
14. Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Ruutu T. Megakaryocyte and erythroid colony formation in essential thrombocythaemia and in reactive thrombocytosis: diagnostic value and correlation to complications. *Br J Haematol* 1993; 83:192-197.
15. Dudley JM, Messinezy M, Eridani S, Holland LJ, Lawrie A, Numan TO, Swyer B, Savidge GF, Pearson TC. Primary thrombocythaemia diagnostic criteria and a simple scoring system for positive diagnosis. *Br J Haematol* 1989; 71:331-333.
16. Florensa L, Besses C, Almarcha J, Lafuente R, Palou L, Pedro C, Sans Sabrafen J, Woessner S. Circulating erythroid and megakaryocytic progenitors in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Eur J Haematol* 1989; 43:417-422.
17. Iscove NN, Sieber F, Winterhalte KH. Erythroid colony formation in cultures of mouse and human bone marrow: analysis of requirement for erythropoietin by gel filtration and affinity chromatography on agarose-concavalin. *Am J Cell Physiol* 1974; 3:309-320.
18. Messner HA, Jamal N, Izaguirre C. The growth of large megakaryocyte colonies from human bone marrow. *J Cell Physiol* 1982 Suppl 1:45-51.
19. Lacombe C, Casadevall N, Varet B. Polycythaemia vera: In vitro studies of circulating erythroid progenitors. *Br J Haematol* 1980; 44:189-199.
20. Patamen S. Spontaneous erythroid colony formation in erythrocytosis. *Acta Med Scand* 1983; 214:159-161.
21. Lemoine F, Najman A, Baillou C, Stachowiak J, Boffa G, Aegerter P, Douay L, Laporte JP, Gorin NC, Duhamel G. A prospective study of the value of bone marrow in polycythaemia. *Blood* 1986; 68:996-1002.
22. Reid CDL, Fidler J, Kirk A. Endogenous erythroid clones (EEC) in polycythaemia and their relationship to diagnosis and the response to treatment. *Br J Haematol*.

- 1988; 68:395-400.
23. Yuen E, Gibson J, Rikard KA, Kronenberg H. An analysis of peripheral blood burst forming units erythroid in the polycythaemia states. *Scand J Haematol* 1983; 31:293-297.
 24. Croizart H, Amato D, McLeod DI, Eskinazi D, Axelrad AA. Differences among myeloproliferative disorders in the behavior of their restricted progenitor cells in culture. *Blood* 1983; 578-584.
 25. Adams JA, Barret AJ, Beard J, McCarty. Primary polycythaemia, essential thrombocythaemia and myelofibrosis. Three phacets of a single disease process. *Acta Haematol* 1988; 79:33-37.
 26. Shih LY, Lee CT. Indication of masked polycythemia vera from patients with thrombocytosis by endogenous erythroid colony assay. *Blood* 1994; 83:744-748.
 27. Zauli G, Catani L, Gugliotta L, Gaggioli L, Vitale L, Mattioli B, Aglietta M, Bagnara GP. Essential thrombocythemia: Impaired regulation of megakaryocyte progenitors. *Int J Cell Clon* 1991; 9:43-56.
 28. Li Y, Hetet G, Kiladjan JJ, Gardin C, Grandchamp B, Briere J. Proto-oncogen *c-mpl* is involved in spontaneous megakaryocytopoiesis in myeloproliferative disorders. *Brit J Haematol* 1996; 92:60-66.

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

PREMIO NOBEL 1995

Nadie duda hoy día que la Genética encubre todos los secretos fundamentales de la Vida y que en sus páginas ha de estar la solución de las enfermedades que aún se resisten a la acción curativa de la Medicina actual. Se fundan grandes esperanzas en muchas de las ramas que esta extraordinaria Ciencia ofrece. Los tratamientos hormonales que no hace tanto tiempo habían de buscarse en el mundo animal con las notorias diferencias de química y efectos en algunas de ellas, se obtienen hoy por ingeniería genética "auténticamente humanas" a partir de genes que trabajan libremente en bacterias. El ejemplo más llamativo lo tenemos en la hormona de crecimiento, pues aún existiendo en todos los mamíferos, las diferencias son suficientes para ser inactiva en el hombre la de cualquier animal. El grave riesgo de la contaminación, en la obtenida de cadáveres humanos, por los gérmenes llamados "priones" también se obvia, naturalmente, en la obtenida por ingeniería genética.

Pero el horizonte de la investigación genética es muy amplio y para tener una perspectiva adecuada que facilite el progreso es preciso comenzar desde la primera página del libro de la Ciencia. Se va comprendiendo cada día con más claridad que la investigación básica es el fundamento de lo que más tarde será la Medicina aplicada tanto en la faceta del conocimiento de la patología como

en la vertiente del tratamiento eficaz que es lo que más suele interesar. Quizás por no tener en cuenta esta evolución que va sufriendo el pensamiento científico es por lo que a muchos ha sorprendido la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina del presente año.

Ha recaído en tres investigadores básicos, el uno Edward B. Lewis, del Instituto de Tecnología de California (Caltech) el cual comenzó sus investigaciones en los años cuarenta (cuenta ahora 77) mientras que los otros dos, Christiane Nüsslein-Volhard y Erich Wieschaus trabajaban en los años setenta, formando un grupo de jóvenes investigadores, en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) de Heidelberg (Alemania). Hoy ya trabajan separados, la Nüsslein en el Max Plank Institut de Tübingen y Wieschaus en la Universidad de Princeton en EEUU.

La historia es la siguiente. Toda ella se desarrolló en la humilde mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*). E.B. Lewis se fijó en sus primeros trabajos en una curiosa mutación que aparecía en el insecto: en ocasiones una parte completa, por ejem.: un par de alas, se duplicaba en cualquier otra parte. Se le llamó "mutación homeótica" de griego "homeios" que quiere decir semejante (la misma etimología de "homónimo, homólogo, etc.). Los biólogos de aquel tiempo no le dieron gran importancia al hallazgo.

Sin embargo Lewis tenazmente persistió en sus investigaciones. Descubrió que no se duplicaban sólo las alas sino que todo el segmento del tórax en que se asentaban también se duplicaba. Posteriormente siguió profundizando en el tema durante años clasificando una serie de mutaciones similares que se producían en los segmentos y los genes que las gobernaban, todos ellos localizados en el cromosoma tres y situados según el orden en que influían en el cuerpo de delante a atrás. Sus últimos trabajos aparecían ya en los años setenta, es decir treinta años trabajando en el mismo asunto, lo que es un maravilloso ejemplo de tenacidad.

El trabajo de Nüsslein y Wieschaus fue complementario. Ellos querían descubrir un aspecto que E. Lewis no había considerado. ¿Cómo se formaban los segmentos en que se dividía el embrión y en los que actuaban los genes descubiertos por el investigador americano? Tenía que ser una "regulación" anterior. Sentados ante un microscopio especial, que les permitía observar simultáneamente a ambos, examinaron con la mayor atención miles de embriones muertos de mosca que habían sufrido la acción de sustancias químicas mutagénicas, registrando los defectos de la formación de la cutícula que indicaban segmentación anormal e intentando clasificarlos. La investigación era ardua pero obtuvieron un rotundo éxito: las moscas mutantes podían clasificarse en tres categorías diferentes. Les dieron los nombres "gap", "pair-rule" y "segment polarity".

Primero se activaba el gene "gap" di-

vidiendo el embrión en amplias regiones. Más tarde actuaba el gene "pair-rule" subdividiendo las regiones formadas en segmentos y por último, los genes "segment polarity" producían estructuras repetidas en sentido antero-posterior en cada segmento. Los genes homeóticos descubiertos por Lewis actuaban sobre bandas definidas por los genes de Nüsslein-Wieschaus.

Alguien se preguntará ¿Y qué importancia pueden tener esos curiosos genes reguladores del desarrollo de una simple mosquita para que se les otorgue a sus descubridores nada menos que el premio Nobel? En genética la importancia vital de un gene se aprecia por su constancia a través de la escala evolutiva. Pensar que genes similares pueden aún ser activos no sólo en insectos sino también en vertebrados, incluyendo hasta mamíferos por una parte y también en plantas por la otra indican la trascendencia de su actividad.

En la actualidad son miles los genetistas que siguen los genes homólogos de los descubiertos por Lewis-Nüsslein-Wieschaus en inúmeras especies de mamíferos incluyendo el ser humano. Por ejem.: un gene encontrado en el pollo de la clase "segment-polarity" juega un papel decisivo en regular la asimetría levo-diestra del inicial embrión. También la anomalía de un "pair-gene" produce en el hombre la enfermedad conocida como Síndrome de Waardenburg que afecta a pérdida del oído, albinismo y alteraciones del rostro.

F.G.V.

PREMIOS ORDESA A LA INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA

Los Premios a la Investigación en Pediatría, dotados anualmente por Laboratorios ORDESA desde 1980, se convocaron para otorgar en 1995 en cuatro áreas o modalidades: de NEONATOLOGÍA, de PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA, de GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN y sobre TEMA LIBRE DE PEDIATRÍA.

Premio ORDESA 1995 a la Investigación en GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN pediátricas:

Se otorgó al trabajo titulado "Valor del Factor Neopterin en el Diagnóstico precoz del Rechazo al Trasplante hepático", investigado por Dr. José Luis MERINO, Prof. Angel NOGALES, Lda. Luisa LARRODERA y Dres. Javier MANZANARES, Pedro URRUZUNO y Enrique MEDINA, en el Dpto. de Pediatría del Hospital Materno-Infantil "12 de Octubre", de Madrid.

La entrega de este Premio tuvo lugar en el II Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la AEP, celebrado en Pamplona del 8 al 10 de junio de 1995.

Premio ORDESA a la Investigación sobre TEMA LIBRE DE PEDIATRÍA:

Se otorgó al trabajo titulado "Análisis etiológico del Niño con Retraso Mental

Severo", realizado por los Dres. Virginia GÓMEZ BARRENA y Antonio BALDELOU VÁZQUEZ, en el Hospital Miguel Servet, de Zaragoza.

La entrega de este Premio tuvo lugar durante el XIX Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría (AEP), celebrado en Alicante del 21 al 24 de septiembre de 1995.

Premio ORDESA 1995 a la Investigación sobre NEONATOLOGÍA:

Se otorgó al trabajo titulado "Ventilación líquida con Perfluorocarbono", realizado por los Dres. Francisco José ÁLVAREZ DÍAZ, Arantazu ARNAIZ RENEDO, Luisa Fernanda ALFONSO SÁNCHEZ, Jon LÓPEZ de HEREDIA GOYA, Elena GASTIASORO CUESTA, Begoña FERNÁNDEZ RUANOVA, Miguel Angel GÓMEZ SOLAETXE (*), y Prof. Adolf VALLS SOLER, de las Unidades Neonatal y de Investigación en Fisiología Respiratoria Experi-

tal, Dpto. de Pediatría del Hospital de Cruces (Facultad de Medicina, Barakaldo) y (*) Dpto. de Electricidad y Electrotecnia de la Escuela Sup. de la Marina Civil (Portugalete, Univ. del País Vasco, Bizkaia).

La entrega de este Premio tuvo lugar durante el XV Congreso Nacional de Medicina Perinatal, celebrado en Salamanca del 19 al 21 de octubre de 1995.

Premio ORDESA 1995 a la Investigación en PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA:

Se otorgó al trabajo titulado "Detección de Hipercolesterolemia en Pediatría extrahospitalaria. Utilidad de la estrategia oportunista. Estudio de la Agregación Fa-

miliar y de la Respuesta al Tratamiento Dietético", cuyos autores fueron los Dres. José M.^º AGUILAR DIOSDADO, Federico ARGÜELLES MARTÍN, Fernando FABIANI ROMERO, José GONZÁLEZ HACHERO, M.^º Dolores BERNAL MUÑOZ y F. RAMÍREZ GURRUCHAGA, del Hospital Universitario Virgen Macarena, de Sevilla (Secciones de Consultas externas y de Gastroenterología y Nutrición pediátricas y Unidad de Lípidos).

La entrega de este Premio tuvo lugar en el IX Congreso Anual de la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la AEP, celebrado en Las Palmas de Gran Canaria del 23 al 26 de noviembre de 1995.

S.V.S.

ACTE ACADÈMIC D'HOMENATGE A PASTEUR

Amb motiu del centenari de la mort de Louis PASTEUR (28-9-1895), les Reials Acadèmies de Farmàcia i de Medicina de Catalunya es reuniren en sessió pública conjunta, a fi de recordar i retre homenatge a l'obra i figura del genial investigador.

L'acte acadèmic, organitzat amb la col·laboració i participació del Consulat General de França a Barcelona, tingué lloc el 9 de novembre del 1995 en els locals de la Reial Acadèmia de Farmàcia (Barcelona, carrer Hospital, n.º 56) i fou presidit pel Cònsol General de França a Barcelona Excm. Sr. Alain CATTÀ i els presidents d'ambdues Reials Acadèmies Excms. Drs. Josep LAPORTE (de Medicina) i Tomàs ADZET (de Farmàcia).

Intervingueren amb llurs discursos sobre diversos aspectes de l'obra i figura de PASTEUR els Acadèmics Dr. Ramón

JORDI GONZÁLEZ (de Farmàcia), Dr. Josep SÉCULI BRILLAS (de Medicina i de Farmàcia), Dr. Ramón PARÈS i FARRÀS (de Ciències i de Farmàcia), Dr. Jacint CORBELLÀ i CORBELLÀ (de Medicina) i Dr. Francisco GARCÍA VALDECASAS (de Medicina i de Farmàcia).

Finalment, per a cloure la sessió, parlaren breument els que la presidien Excm. Sr. Alain CATTÀ i Drs. Josep LAPORTE i Tomàs ADZET.

Del discurs del Prof. GARCÍA VALDECASAS, sobre "Impacto de los descubrimientos de PASTEUR en la Ciencia Médica", s'en publica un article de l'autor en aquest mateix N.º de la nostra Revista (p. 163). En pròxim N.º es publicarà també en forma d'article el discurs del Prof. SÉCULI sobre "PASTEUR i la Veterinària".

S.V.S.

LLIBRES REBUTS

"Santiago Montserrat i Esteve. Homenatge al mestre", per Josep M. COSTA i MOLINARI. Editat per FUNDACIÓ URIACH 1838, Barcelona 1995. (ISBN: 84-87452-24-8).

En el pròleg o justificació indica el Dr. COSTA MOLINARI (Catedràtic de Psiquiatria de la UAB i deixeble distingit del Dr. Santiago MONTSERRAT) els motius d'escriure aquest llibre biogràfic del

mestre: "...el Dr. Montserrat no fou pas massa conegut i jo diria que va passar una mica desapercebut... Per això... es mereix un homenatge que honori el seu pas entre nosaltres, sobre tot per part dels qui hem tingut la sort i el privilegi d'haver compartit amb ell il·lusions i treballs."

Afegeix el Dr. COSTA que visitava al mestre en els darrers mesos de la seva

ACTE ACADÈMIC D'HOMENATGE A PASTEUR

Amb motiu del centenari de la mort de Louis PASTEUR (28-9-1895), les Reials Acadèmies de Farmàcia i de Medicina de Catalunya es reuniren en sessió pública conjunta, a fi de recordar i retre homenatge a l'obra i figura del genial investigador.

L'acte acadèmic, organitzat amb la col·laboració i participació del Consulat General de França a Barcelona, tingué lloc el 9 de novembre del 1995 en els locals de la Reial Acadèmia de Farmàcia (Barcelona, carrer Hospital, n.º 56) i fou presidit pel Cònsol General de França a Barcelona Excm. Sr. Alain CATTÀ i els presidents d'ambdues Reials Acadèmies Excms. Drs. Josep LAPORTE (de Medicina) i Tomàs ADZET (de Farmàcia).

Intervingueren amb llurs discursos sobre diversos aspectes de l'obra i figura de PASTEUR els Acadèmics Dr. Ramón

JORDI GONZÁLEZ (de Farmàcia), Dr. Josep SÉCULI BRILLAS (de Medicina i de Farmàcia), Dr. Ramón PARÈS i FARRÀS (de Ciències i de Farmàcia), Dr. Jacint CORBELLÀ i CORBELLÀ (de Medicina) i Dr. Francisco GARCÍA VALDECASAS (de Medicina i de Farmàcia).

Finalment, per a cloure la sessió, parlaren breument els que la presidien Excm. Sr. Alain CATTÀ i Drs. Josep LAPORTE i Tomàs ADZET.

Del discurs del Prof. GARCÍA VALDECASAS, sobre "Impacto de los descubrimientos de PASTEUR en la Ciencia Médica", s'en publica un article de l'autor en aquest mateix N.º de la nostra Revista (p. 163). En pròxim N.º es publicarà també en forma d'article el discurs del Prof. SÉCULI sobre "PASTEUR i la Veterinària".

S.V.S.

LLIBRES REBUTS

"Santiago Montserrat i Esteve. Homenatge al mestre", per Josep M. COSTA i MOLINARI. Editat per FUNDACIÓ URIACH 1838, Barcelona 1995. (ISBN: 84-87452-24-8).

En el pròleg o justificació indica el Dr. COSTA MOLINARI (Catedràtic de Psiquiatria de la UAB i deixeble distingit del Dr. Santiago MONTSERRAT) els motius d'escriure aquest llibre biogràfic del

mestre: "...el Dr. Montserrat no fou pas massa conegut i jo diria que va passar una mica desapercebut... Per això... es mereix un homenatge que honori el seu pas entre nosaltres, sobre tot per part dels qui hem tingut la sort i el privilegi d'haver compartit amb ell il·lusions i treballs."

Afegeix el Dr. COSTA que visitava al mestre en els darrers mesos de la seva

vida (1910-1994) i veient-lo "...sense il·lusió ni interès per res, s'em va acudir d'estimular-lo a escriure les seves memòries. La idea li va ploure però va dir que estava molt cansat,... que no s'hi veia amb cor. Li vaig oferir el meu ajut i el va acceptar immediatament, joiós. Des de primers d'octubre a mitjans de desembre, -1993-... cada dissabte a la tarda anava a casa seva on em rebia content i amb records i papers que ens anaven definint la seva trajectòria professional. Ell tenia preparats els deures (papers, fotografies i publicacions) i jo li ensenyava els meus, el que bonament havia pogut fer."

Així, ordenat i contrastant els papers i records del mestre amb els del deixeble, s'ha preparat el manuscrit d'aquest llibre, que essent en part autobiogràfic, resulta tanmateix molt objectiu, basat sempre en dades i documents fidedignes.

El text del llibre, il·lustrat amb curioses fotografies i còpies documentals, es distribueix en més de 50 apartats o subtítols, de quin seguit els quinze primers descriuen per ordre cronològic aconteixements i activitats del mestre en els anys de la seva formació i preparació, del 1910 al 1945 (per exemple: La família Montserrat, Anys d'aprenentatge, La Facultat de Medicina, Els primers tre-

balls, La Psiquiatria dels anys 30,... Formació a Viena,... Retorn a Barcelona, Guerra civil, Primer matrimoni, La postguerra, entre altres subtítols).

En els més de 40 apartats o subtítols següents, lluny de seguir l'ordre cronològic, s'exposen les idees, obres i publicacions del mestre, tan per vies analítiques com de síntesi, indicant també l'evolució d'aquelles en el temps i llurs relacions amb els conceptes i pràctiques de la Psicomedicina i la Psiquiatria de l'època, així com relacions personals del mestre amb deixebles i altres psiquiatres espanyols o estrangers.

Cal felicitar a l'autor per l'excel·lent i minuciosa elaboració del manuscrit, que a més de l'estimació i coneixement del mestre, demostra un profund i extraordinari domini de la Psicologia i la Psiquiatria, així com de la seva evolució entre nosaltres i arreu.

Cal felicitar també a la Fundació URIACH per l'edició, disseny i presentació del llibre, molt adequats al contingut i distribució del manuscrit que essent bastant particulars no corresponen als generals i normatius de la "Colección Histórica de Ciencias de la Salud", que edita també amb tan encert FUNDACIÓ URIACH 1838.

S.V.S.

«In Memoriam»

JOSEP MIRET I MONSÓ 1918-1995



El 7 de gener de 1995 morí a Barcelona el Dr. Josep MIRET i MONSÓ, Acadèmic Corresponent de la nostra Corporació, psicòleg i psiquiatra eminent, de prestigi reconegut pel seu mestratge de professor i catedràtic de Psicologia i Psiquiatria a les Universitats veneçolanes de Mérida i de Caracas.

Quan ja fa un grapat d'anys, el Dr. Paredellada em va convèncer per a que acudís a les reunions de la Penya literària El Ral, vaig conèixer el Dr. Miret. Era un home silenciós, discretíssim, revestit d'un aire de timidesa; res feia sospitar la immensa tasca acomplida en els seus 76 anys.

Nascut a Barcelona l'any 1918, la guerra civil l'atrapà cursant Medicina i no pogué llicenciar-se fins el 1945. Malgrat el retard, el jove estudiant aprofità el temps i, amb vocació d'esdevenir aviat metge psicòleg i psiquiatra, s'incorporà d'alumne intern al Dispensari de Medicina Psicosomàtica i Psiquiatria, creat a la Clínica Mèdica A (Prof. PEDRO i PONS) de l'Hospital Clínic pel Dr. Santiago MONTSERRAT ESTEVE. A més, era alumne resident al Sanatori Psiquiàtric

de Pedralbes i assistia a l'Institut Psicotècnic de la Diputació (Escola Industrial), a fi d'ensinistrar-se en psicometria.

Ja llicenciat, prosseguí la seva formació i preparació principalment sota el mestratge del Dr. MONTSERRAT, a qui ajudava en el Dispensari de Medicina Psicosomàtica y Psiquiatria de l'Hospital Clínic (primer d'alumne i després de metge intern, fins el 1952), en l'Institut Mental de la Santa Creu (vinculat amb l'Hospital de Sta. Creu i St. Pau) i també a l'Institut Psicomèdic Barcino (centre privat, sobretot de Psiquiatria infantil, establert a Tres Torres l'any 1945 i dirigit pels Drs. IRAZOQUI i MONTSERRAT). A més d'actuar en els llocs esmentats, el recent llicenciat acudia a l'Institut Psicotècnic de la Diputació, sobretot a la secció de Caracterologia, on hi obtingué plaça per oposició, com també a l'Institut de la Sta. Creu.

L'any 1953 es va casar i, a la vista dels seus mèrits, preparació i experiència, fou contractat per la Universitat de los Andes (Mérida, Veneçuela) com a professor encarregat de fundar i dirigir

una càtedra de Psiquiatria y un "Instituto de Psicósíntesis y Relaciones Humanas". Traslladat tot seguit a Veneçuela i establert a Mérida amb la seva muller, acomplí plenament i a satisfacció de tothom la missió encarregada, i a més convalidà el títol de metge i es doctorà a la mateixa Universitat.

L'any 1958, la Universitat Catòlica Andrés Bello (Caracas) vist l'èxit i resultats aconseguits a Mérida pel Dr. MIRET, li oferí crear dues càtedres, de Psicologia General i de Psicologia Diferencial, si ell volia fer-se'n càrrec. Acceptà, organitzà i endegà ambdues càtedres i s'en faria càrrec sense interrupció durant 25 anys, exactament fins el 1982 en que viatjà a Espanya a fi de preparar el retorn definitiu a Barcelona i la seva jubilació voluntària.

A la mateixa Universitat Catòlica, a més de les càtedres esmentades, dirigí del 1975 al 1982 els estudis de la carrera de Psicologia a la Facultat d'Humanitats i Educació, éssent Degà d'aquesta alguns cursos. D'altra part, a la Universitat Central de Veneçuela (Caracas) professà alguns cursos de Psicologia Mèdica a especialistes psiquiatres, i a l'Institut Universitari de Noves Professions ensenyà Psicologia de l'Expressió.

Deixa una abundantíssima llista de

treballs sobre Psiquiatria i Psicologia, Poesia, Prosa i —darrerament— sobre Història de la Medicina. Es en aquesta última activitat en que es va distingir per les seves aportacions i assistència tant a les sessions mensuals de la Societat Catalana d'Història de la Medicina com en els Congressos.

S'havia distingit en l'inventari i estudi històric dels metges catalans exiliats, sobre els quals publicà treballs exhaustius, de referència obligada en estudis biogràfics d'alguns personatges com August PI i SUNYER. Pel que fa als seus llibres i nombrosos articles sobre Psicologia, demostrà en tots els temes gran capacitat d'anàlisi i de síntesi; n'és bona mostra el seu darrer article "Insight, un concepte de síntesi", que es publica en aquest mateix N.º de la nostra Revista (p. 171) com a pòstum (l'entregà personalment poques setmanes abans de morir).

Membre corresponent d'aquesta Reial Acadèmia, li som deutors de la seva tasca corregint els textos en català, idioma l'ortografia del qual dominava a la perfecció.

A la seva esposa D.ª Núria Mases i als seus fills Núria, Josep Joan i Montserrat, el nostre més sentit condol.

J.M.M.

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

LA INVESTIGACIÓN MÉDICA EN MÉXICO. U. Hugo Aréchiga	131
EL CICLO CELULAR Y LA CARCINOGENESIS. F. Solé Bacells	147
L'ÀREA DE LA SANTA CREU DE BARCELONA, CENTRE SANITARI DE BARCELONA DURANT CINQ-CENTS ANYS. J. Corbella	159
EL IMPACTO DE LOS DESCUBRIMIENTOS DE PASTEUR EN LA CIENCIA MÉDICA. F. García Valdecasas	163
"INSIGHT", UN CONCEPTE DE SÍNTESI. J. Miret i Monsó	171

ORIGINALS

APLICACIÓN DEL CULTIVO IN VITRO EN PROGENITORES ERITROIDES Y MEGACARIOCITOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL. L. Florensa, S. Woessner, C. Besses, A. Arboix, F. Solé y J. Sans-Sabrafen	175
---	-----

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

PREMIO NOBEL 1995	185
PREMIOS ORDESA A LA INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA	187
ACTE ACADÈMIC D'HOMENATGE A PASTEUR	189
LLIBRES REBUTS	189

"IN MEMORIAM"

JOSEP MIRET I MONSÓ	191
---------------------------	-----