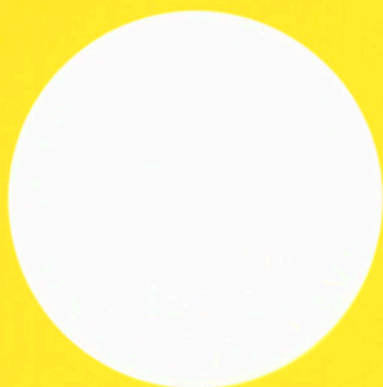


revista de la  
REIAL ACADÈMIA  
DE MEDICINA  
DE CATALUNYA



VOLUM 11 - N.º 1 - GENER/ABRIL - 1996

# NORMES PER A L'ADMISSIÓ DE TREBALLS

1. Els originals (mecaanografiats a doble espai i sense esmenes) s'emportaran 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: Artícles, Originals d'Investigació i Cartes al Director. En la secció d'Artícles es publicaran les conferències magistrals o els treballs d'interès científic general. Originals d'Investigació són els treballs concrets i notables per al·lir interès i novetat. Cartes al Director són breus comunicacions científiques o primàries de resultats.

3. Els articles podran tenir una extensió màxima de 16 fulls DIN A4 (mecaanografiats 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 pares), 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 tindrán 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 Conclusió. S'inclourà un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès.

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

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

# NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS

1. Los originales (mecaanografiados 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 publicaran en alguna de las siguientes secciones: Articulos, Originales de Investigacion y Cartas al Director. En la seccion de Articulos se publicaran las conferencias magistrales o los trabajos de interes científico general. Originales de Investigacion son los trabajos concretos, notables por su interes y novedad. Cartas al Director son breves comunicaciones científicas o primarias 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 traducción al inglés. La bibliografía se citara con el siguiente orden: autor o autores (apellidos e iniciales de nombres), título del trabajo, nombre de la revista, volumen, paginas inicial y final y año de publicación.

4. Los Originales de Investigacion estaran redactados en catalan o castellano i tendran una extensión máxima de 16 hojas DIN A4 a doble espacio y comprenderán los siguientes apartados: A. Introducción; B. Material y Métodos; C. Resultados; D. Discusión y Conclusiones. Se incluíra un resumen en el idioma original y su traducción al inglés.

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

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

# REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM ONZÈ - N.º 1

PRIMER QUATRIMESTRE, 1996

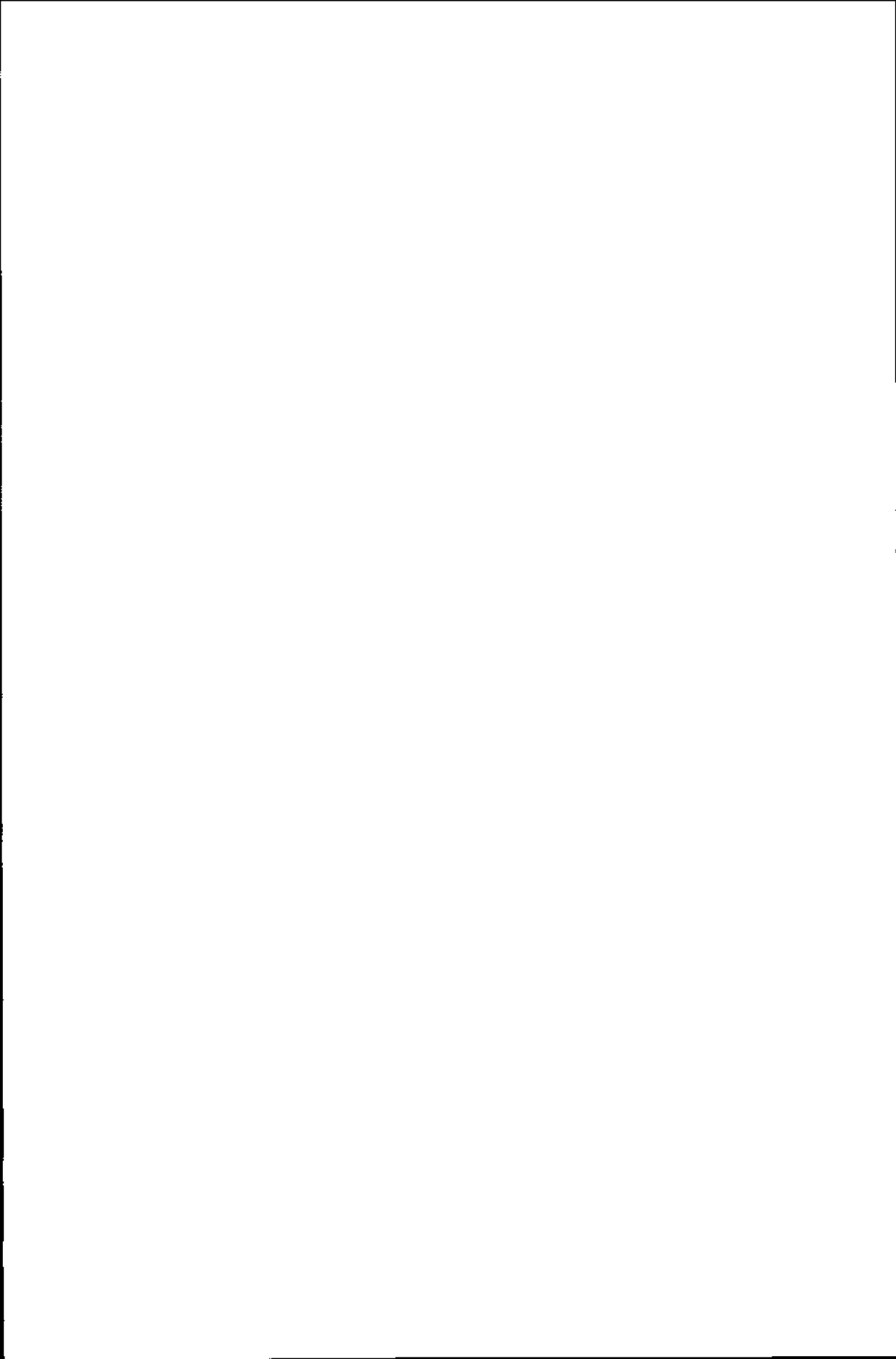
## JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA:

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

## CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA:

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

**REDACCIÓ:** Carme, 47 - 08001 Barcelona



# MEMORIA DEL AÑO ACADÉMICO 1995

por el Académico Secretario General  
Dr. Joaquín Tornos Solano

Excmo. Sr. Presidente,  
Muy lltres. Académicos,  
Señoras y Señores:

En esta solemne sesión iniciamos un nuevo año de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya y como en años anteriores voy a leer ante Vdes. la Memoria en la que se recogen las actividades desarrolladas por esta Corporación durante el curso que acaba de finalizar.

Antes de entrar en el relato de las actividades Académicas quiero señalar que este año no tenemos que registrar la pérdida de ningún Académico Numerario y además hemos tenido la alegría de poder felicitar a nuestro Ex Secretario Perpetuo y Presidente de Honor Excelentísimo Dr. Belarmino RODRIGUEZ ARIAS al cumplir cien años.

Estos motivos de satisfacción y alegría han sido empañados, últimamente, por la pérdida del Ilustre Académico correspondiente, el conocido escritor, novelista, bibliófilo y gastrónomo Néstor LUJAN.

Durante muchos años Néstor LUJAN escritor polifacético nos ha ido describiendo las enfermedades de los grandes personajes de la historia, en la revista Jano. Su interés y admiración por la medicina y sus profesionales, motivó que fuera propuesto y aceptado como

Académico correspondiente. Ha sido el único escritor que figura como miembro de esta Reial Acadèmia, yo sé con cuánta alegría e ilusión acogió este nombramiento.

Durante el curso 1995 han sido recibidos como Académicos Numerarios los Dres. Josep M.<sup>o</sup> DEXEUS i TRIAS de BES, Màrius FOZ i SALA, Gabriel FERRATER i PASCUAL, Miguel Angel ASENJO SEBASTIAN y M.<sup>o</sup> Angels CALVO i TORRAS.

En el Pleno celebrado el 25 de Abril de 1995 fue nombrado Académico correspondiente extranjero el Profesor Anthony FAUCI Ilustre miembro del National Institute of Health y destacado investigador del SIDA.

La Academia se siente orgullosa con la incorporación de estos Académicos y espera la pronta incorporación de los nuevos Académicos Electos para que puedan participar de pleno en todas las tareas de la Corporación.

## ACTIVIDADES DE LA ACADEMIA

**Sesión inaugural.** Se celebró el día 29 de Enero de 1995, siendo presidida

por el Presidente en funciones Muy Ilustre. Dr. Jordi GRAS i RIERA, al que acompañaban el Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia Exmo. Sr. Dr. Tomàs ADZET i PORREDON, el ilustre Dr. Pere GIRONELLA, en representación del Presidente del Colegio de Médicos de Girona, y el Secretario General de esta Academia.

Abierta la sesión, el Presidente hizo constar el sentimiento de la Academia por el reciente fallecimiento del Dr. Josep M.<sup>o</sup> VILASECA i SABATER, destacado Miembro numerario al que correspondía pronunciar el discurso inaugural. Acto seguido el Secretario General dio lectura a la Memoria reglamentaria correspondiente al curso 1994.

A continuación, el Presidente otorgó la palabra al Académico correspondiente Dr. POU SERRADELL, yerno del difunto Dr. VILASECA, para que diera lectura al discurso que éste había preparado con tanta ilusión para esta sesión inaugural. Versó sobre "El primer centenari del descobriment dels Raigs X Història de la radiologia diagnòstica al nostre país. Diagnòstic per la imatge".

En este discurso, el Dr. VILASECA describía magistralmente, la resonancia mundial que tuvo el descubrimiento de los Rayos X y hacía una historia del Roentgenodiagnóstico en nuestro país, para entrar en la descripción de las nuevas técnicas superespecializadas "sofisticadas": Tomografía axial computerizada, Resonancia magnética nuclear, Ecografía, Densitometría ósea, y terminaba haciendo unas reflexiones con la finalidad de obtener los mejores beneficios diagnósticos y evitar la sobrecarga eco-

nómica que comporta el abuso innecesario de estas modernas técnicas, de gran eficacia, pero también de costes muy elevados. Este magnífico discurso aparece publicado íntegramente en la Revista de la Academia.

A continuación se procedió a la apertura de las plicas para dar los premios correspondientes al concurso de 1994 y el Sr. Presidente hizo entrega de los mismos a los galardonados.

**Premio de medicina y sanidad comarcal** concedido al trabajo presentado con el lema "Catalunya" siendo su autor el Dr. Manuel GENE i BADIA.

**Premio a la mejor tesis doctoral del curso** otorgado al trabajo "Enfermedad meningocócica en Barcelona (1987-1990)" siendo su autor el Dr. Nicolau BARQUET i ESTEVE.

**Premio Dr. Luis Sayé** al trabajo "Nomina Academicorum" siendo sus autores los Dres. Jacint CORBELLA y Josep SÈCULLI. El importe de este Premio de 150.000 ptas. fue donado a la Academia por los galardonados.

**Premio de los Dres. Salvador Gil Vernet y José M.<sup>o</sup> Gil Vernet Vila** concedido al trabajo "Análisis Clínico histológico y pronóstico del carcinoma renal quístico" siendo su autor el Dr. Oscar BIELSA GADE.

Los Premios Visa y Tubau y el de Asistencia Sanitaria quedaron desiertos. A continuación el Secretario anunció los Premios para el curso 1995 convocándose los mismos que en años anteriores, a los que se añadió el Premio Dr. Antonio Puigvert. Seguidamente el Presidente en funciones dio las gracias al Dr. POU SERRADELL por habernos

leído el trabajo póstumo del Dr. VILA-SECA, de quien pronunció un sentido elogio y recuerdo emotivo de los años que convivieron en la Cátedra del Prof. PEDRO i PONS y, tras agradecer la presencia a los asistentes al acto, declaró abierto el curso Académico de 1995 en nombre del Molt Honorable President de la Generalitat de Catalunya.

### **SESIONES SOLEMNES DE RECEPCION DE ACADÉMICOS ELECTOS**

Durante el curso actual se han celebrado con toda solemnidad en el Anfiteatro Gimbernat las sesiones de recepción de cinco Académicos que han ingresado como numerarios.

El día 22 de Enero de 1995 se celebró la sesión solemne de ingreso del Académico Dr. Josep M.<sup>a</sup> DEXEUS i TRIAS de BES. Hizo su entrada en el Anfiteatro acompañado de sus padrinos los Dres. Moisès BROGGI i VALLÉS y Joaquín TORNOS SOLANO. Su discurso versó sobre "Néixer Avui". Fue contestado, en nombre de la Academia, por el Dr. Juan SABATER i TOBELLA.

El día 7 de Mayo de 1995 se celebró la sesión solemne de recepción del Dr. Marius FOZ i SALA. Sus padrinos los Dres. Jordi SANS i SABRAFEN y Antoni CARALPS i RIERA le acompañaron en su entrada al Anfiteatro. La temática de su discurso versó sobre "La Medicina Interna i les Especialitats Mèdiques. Vivències personals, problemes actuals i perspectives de futur". El discurso de respuesta corrió a cargo del Dr. Ciril

ROZMAN.

El día 21 de Mayo de 1995 se celebró la sesión de recepción del Académico Dr. Gabriel FERRATER i PASCUAL. Hizo su entrada en el anfiteatro con sus padrinos los Dres. Moisès BROGGI i VALLÉS y Josep SÈCULI i BRILLAS. Su Discurso de ingreso versó sobre "Màquines, organismes i sistemes de la Biorobòtica a la vida artificial". Contestó a su discurso en nombre de la Acadèmia el Dr. Francesc PUCHAL i MAS.

El día 29 de Octubre de 1995 se celebró la sesión de recepción del Dr. Miguel Angel ASENJO SEBASTIAN. Sus padrinos los Dres. Moisès BROGGI i VALLÉS y Josep Antoni SALVÀ i MIQUEL le acompañaron en su entrada al Anfiteatro. Su discurso "Aspectos fundamentales de la planificación Hospitalaria" fue contestado por el Académico Dr. Joaquín TORNOS SOLANO.

El día 12 de Noviembre de 1995 se celebró la sesión de recepción de la Dra. M.<sup>a</sup> Àngels CALVO i TORRAS. Sus padrinos fueron los Dres. Josep SÈCULI y Joan URIACH que la acompañaron para entrar en el Anfiteatro. Su discurso fue "Recull històric i contingut de la micologia". El Académico Dr. SÈCULI leyó el discurso de contestación hecho por el Presidente de Honor Dr. Belarmino RODRIGUEZ ARIAS.

### **SESIÓN EXTRAORDINARIA CELEBRADA IN MEMORIAM DE ACADÉMICOS FALLECIDOS**

El día 16 de Noviembre se celebró

esta sesión solemne dedicada a recordar y honrar la memoria de los Académicos fallecidos los muy Ilustres Dres. Didac PARELLADA i FELIU, Josep CASANOVAS i CARNICER, Pere PLANAS i CASANOVAS y Josep M.<sup>a</sup> VILASECA i SABATER.

La sesión fue precedida de la celebración de la Santa Misa y a continuación se pasó al Anfiteatro Gimbernat. Asistieron la mayoría de Académicos, familiares y amigos de los mismos.

El Presidente abrió la sesión y dio la palabra a los Académicos que iban a exponer la trayectoria profesional y humana de nuestros compañeros y su dedicación a la Academia. El Dr. Josep M.<sup>a</sup> MASSONS i ESPLUGAS recordó la vida del Dr. Didac PARELLADA, el Dr. Santiago VIDAL SIVILLA la del Dr. Josep CASANOVAS, el Dr. Víctor CONILL SERRA la del Dr. Pere PLANAS y el Dr. Francesc CLIMENT MONTOLIU la del Dr. Josep M.<sup>a</sup> VILASECA.

El Presidente Dr. LAPORTE agradeció los parlamentos pronunciados, que fueron seguidos por los asistentes con profundo respeto; expresó, también, en sentidas palabras, un recuerdo a los fallecidos y agradeció la asistencia a todos los presentes.

### **SESIÓN EXTRAORDINARIA CONJUNTA CON LA REIAL ACADEMIA DE FARMACIA**

El día 9 de Noviembre las Reials Acadèmies de Farmàcia i de Medicina, se reunieron en sesión pública conjunta en la sede de la Reial Acadèmia de

Farmàcia para celebrar un acto homenaje a Louis PASTEUR en el centenario de su muerte (28-IX-1895). El acto se organizó bajo el alto patronazgo del Consulado de Francia en Barcelona.

Académicos de ambas corporaciones y un nutridísimo público que quería rendir homenaje a tan ilustre figura llenaba a rebosar el salón de la Reial Acadèmia de Farmàcia.

El Exmo. Sr. Presidente de la R.A. de Farmacia Dr. Tomàs ADZET i PORREDON hizo la presentación del acto y a continuación los muy ilustres Académicos Dr. Ramón JORDI i GONZALEZ de la Academia de Farmacia, el Dr. Josep SÈCULI i BRILLAS de las Academias de Farmacia y de Medicina, el Dr. Ramón PARÉS i FARRÀS de las Academias de Ciencias y de Farmacia, el Dr. Jacint CORBELLA i CORBELLA de la Academia de Medicina y el Exmo. Dr. Francisco GARCIA VALDECASAS de las Academias de Medicina y de Farmacia glosaron en sus intervenciones diversas facetas de la vida de esta ilustre figura, que sin ser médico, sus hallazgos de investigación dieron origen a un cambio fecundo de la Medicina.

Unas palabras de gratitud pronunciadas por el Cónsul General Ministro Plenipotenciario de Francia en Barcelona y otras muy elocuentes, de nuestro Presidente Dr. Josep LAPORTE clausuraron el acto que fue muy brillante.

### **SESIONES CIENTIFICAS ORDINARIAS**

En la sala Turró se han celebrado las siguientes sesiones científicas:

El 4 de abril de 1995, el Acadèmic Dr. Joaquim BARRAQUER i MONER disertó sobre el tema "Avenç en la cirurgia de la catarata".

El 23 de mayo de 1995, los Dres. Ernest MALLAT y Guillem RASPALL disertaron sobre el tema "Els implants òsteo-integrats en Odonto-Estomatologia. Fonaments quirúrgics i solucions pròtiques".

El 6 de junio de 1995, el Sr. Javier COLL COMPTE habló sobre "Cuidados paliativos. Un voluntariado para enfermos críticos y terminales". El Académico Dr. Antonio CARALPS RIERA hizo su presentación.

El 22 de junio de 1995, el Prof. Reinhard STEINBERG, presentado por el Prof. Carles BALLUS, disertó sobre el tema "La maladie de Robert SCHUMANN".

### **COLOQUIOS DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA**

Durante el curso 1995 se han continuado desarrollando los coloquios monográficos que, como en años anteriores, se han orientado a plantear problemas de actualidad de gran interés general, referentes a predicción de enfermedades y prevención sanitaria, cambios conceptuales en las ciencias básicas y su trascendencia en la Medicina, economía de la salud etc. que expresan el criterio de la Academia sobre los mismos.

Durante el curso 1995 se han desarrollado los tres coloquios programados:

El 7 de febrero de 1995, el Acadèmi-

co Dr. SANS SABRAFEN dirigió el coloquio que versó sobre "La competencia clínica en l'exercici de la Medicina". La temática y los ponentes que lo desarrollaron fueron los siguientes:

- "Introducció"; Jordi SANS SABRAFEN.

- "Aspectes de l'Educació Mèdica per l'adquisició de la competencia clínica". Ciril ROZMAN, Acadèmic Numerari Catedràtic de Medicina de la Universitat de Barcelona.

- "Avaluació de la competencia clínica", Dr. Ramón PUJOL i FARRIOLS, Cap de Servei de Medicina Interna de la Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge.

- "Demanda social de la competencia clínica: un procés objectiu i subjectiu", Dr. Xavier ALTIRRIBA, Psicòleg i Sociòleg de la Salut, Director de l'Institut d'Estudis Psicològics i Socials.

- "Què és fer de Metge" Dr. Gonçal LLOVERAS, President de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

El 28 de marzo de 1995 se celebró otro coloquio dirigido por el Académico Dr. Miguel Angel ASENJO SEBASTIAN sobre "**Economía i Salut**", cuyos ponentes fueron los siguientes:

- "Introducció", Dr. ASENJO.

- "Salut i les seves determinants. Contribució i cost" Dr. ASENJO, Director Tècnic de l'Hospital Clínic Provincial.

- "El cost de la salut. Models sanitaris". Ll. BUHIGAS, Economista y Director de la Fundació Avadis Donabedian.

- "El finançament públic i privat de

la Sanitat catalana". Prof. G. LOPEZ, Catedràtic de la Universitat Pompeu i Fabra.

- "El model hospitalari del Col·legi de Metges de Barcelona", Dr. Miguel BRUGUERA, President del Col·legi de Metges de Barcelona

- "El model sanitari català: interrelació entre el públic i el privat", R. MAS-SAGUER, Director del Servei Català de la Salut.

El 16 de mayo de 1995 tuvo lugar otro coloquio dirigido por el Académico Dr. Francesc VILARDELL i VIÑAS, sobre "**Trasplantaments d'òrgans**", con la participación de los siguientes ponentes:

- "Introducció" Dr. VILARDELL.

- "Trasplantaments de ronyó", Dr. Josep M.ª CARALPS i RIERA, Acadèmic.

- "Trasplantaments hepàtics i pancreàtics", Dr. Laureano FERNANDEZ-CRUZ, Catedràtic de la Facultat de Medicina.

- "Aspectes socioeconòmics dels trasplantaments d'òrgans", Dr. Jaume PUIG, Prof. d'Hisende Pública de la Universitat Pompeu Fabra.

Nos es muy grato señalar el alto nivel logrado en el desarrollo de estos coloquios que tanto contribuyen a proyectar el prestigio de la Academia hacia el exterior.

Como en años anteriores, el contenido íntegro de los temas se publicará como suplementos de la Revista.

Para el próximo curso ya están proyectados tres coloquios: uno que tratará sobre "Prevençió i predicció de les Malalties" por el Dr. Josep LAPORTE; otro

sobre "Nutrición", dirigido por el Académico Dr. Angel BALLABRIGA, y otro sobre "Responsabilitat Mèdica", dirigido por el Dr. Jacint CORBELLÀ. Estoy seguro, de que alcanzarán el alto nivel de los anteriores y esperamos contar con la participación de todos Vdes.

## ACUERDOS CORPORATIVOS

En las Juntas ordinarias y en los Plenos celebrados a lo largo del curso, se han tomado diversos acuerdos en relación a los temas que más nos preocupan, como son: la confección del reglamento interior, la restauración y conservación del edificio y las diversas actividades desarrolladas.

### **Confección del reglamento interior.**

En la sesión de la Junta ordinaria celebrada el día 6 de Abril se constituyó la comisión formada por los Dres. CORBELLÀ, GREGORICH, CARRERAS ROCA y TORNOS, encargada de confeccionar un Anteproyecto de reglamento interior de la Academia. En el Pleno del 29 de junio, el Dr. CORBELLÀ manifestó que el anteproyecto estaba ya acabado y fue remitido a todos los Académicos para que pudieran presentar las enmiendas que creyeran oportunas. Una vez recibidas éstas se han terminado y está pendiente de aprobación en el próximo Pleno.

**Edificio Social.** Como Vdes. saben, una de nuestras prioridades es proseguir en la restauración del edificio que nos alberga. Solucionado ya el acondicionamiento del ambiente del subterráneo, donde están los compactos de la

biblioteca, nos propusimos instalar un nuevo ascensor. En este sentido, tras ser aprobado el proyecto definitivo del nuevo ascensor por la Dirección General del Patrimonio Cultural de la Generalitat y otorgados ya los permisos correspondientes por los Departamentos de Cultura e Industria, se procedió a su instalación. Había dos posibilidades de su instalación, presentadas por el arquitecto Sr. BENEDITO: una que sólo permitía llegar a la primera planta y otra que posibilita acceder a la segunda planta. Aunque con esta última solución se tenía que proceder a la reestructuración del vestíbulo y la renovación de las instalaciones de servicios comunes (agua, gas, electricidad). El pleno celebrado el día 14 de octubre de 1994, optó por la solución que permite llegar a la segunda planta y nos permite aprovechar los espacios existentes en la misma. Se iniciaron las obras el mes de julio y el nuevo ascensor está ya en funcionamiento.

Debo señalar las numerosas gestiones que se han tenido que realizar, especialmente por nuestro Presidente, para llegar a convertir en realidad este proyecto y muy especialmente, para lograr la financiación de su coste, posible gracias a la ayuda del Departamento de Presidencia de la Generalitat que ha contribuido con 10 millones de pesetas. La Junta acordó expresar nuestra gratitud al muy Honorable Presidente de la Generalitat y así se hizo.

Continuando en esta línea nuestro interés se centra, ahora, en arreglar la cobertura del edificio y limpiar la fa-

chada. El importe de esta obra se ha valorado en unos treinta millones. El Presidente y el Secretario tuvieron una entrevista con el regidor del distrito el Dr. Xavier CASAS que vino a visitarnos. Le expusimos al representante del Ayuntamiento el estado del edificio y nuestro deseo de restauración. Se mostró muy interesado y nos prometió la colaboración del Ayuntamiento ayudándonos a buscar un protector, misión ésta, que viene facilitada porque el edificio consta en el catálogo municipal como edificio neoclásico notable.

Unas semanas más tarde nos visitó el Sr. MUÑOZ LACARTA de la Agencia del Paisatge Urba de l'Ajuntament para recabar datos útiles para las gestiones que iba a realizar con un protector que parece estar interesado. Días más tarde, los Dres. CORBELLÀ y TORNOS, le llevaron personalmente los datos que creímos de interés. No podemos asegurar si este proyecto llegará a realizarse pero en verdad estamos muy esperanzados. Así sea.

Se ha instalado un equipo moderno de megafonía que permite recoger mejor las intervenciones de las sesiones y coloquios. Esto ha sido posible gracias a Laboratorios Esteve que ha sufragado los gastos de este equipo.

Respecto al edificio de Baños Nuevos por fin se ha llegado a un acuerdo con el comprador que acceder a pagar por el mismo 15 millones ahora y 10 millones más en el transcurso de cuatro años, con el interés acordado. El día cuatro de enero de 1996 se ha firmado el contrato correspondiente.

También continuamos los contactos con la Fundación Getty a través del Sr. MONREAL, que en todo momento está dispuesto a interceder para que esta Fundación continúe su cooperación.

## **CENTENARIO DEL PRESIDENTE DE HONOR**

### **Don Balarmino RODRIGUEZ ARIAS**

El día 27 de junio de 1995 el Exmo. Presidente de Honor y antiguo Secretario Perpetuo Dr. Don Balarmino RODRIGUEZ ARIAS cumplía 100 años. Ante este feliz acontecimiento, el Presidente Dr. LAPORTE acompañado de toda la Junta de Gobierno y una nutrida representación de Académicos Numerarios nos trasladamos a su domicilio para expresarle nuestra más cordial y sincera felicitación.

El Presidente Dr. LAPORTE pronunció unas palabras en las que resaltó la gran dedicación del Dr. RODRIGUEZ ARIAS a la Academia, propiciando y participando en todas las actividades de la misma, lo que motivó que fuera nombrado Secretario Perpetuo.

El Dr. RODRIGUEZ ARIAS, visiblemente emocionado, agradeció la presencia de todos nosotros en su domicilio, ofreciéndonos un aperitivo, durante el cual departió con todos nosotros con su habitual y admirable lucidez.

## **RENOVACION DE LA JUNTA**

En el Pleno celebrado el día 16 de marzo se procedió a la renovación de la mitad de los cargos de la Junta que

reglamentariamente habían cesado y que eran el Presidente, el Vicesecretario, Tesorero y un Vocal.

De acuerdo con el resultado de la votación, la Junta quedó constituida de la forma siguiente: President Josep LAPORTE i SALAS, Vicepresident Jordi GRAS i RIERA, Secretari General Joaquim TORNOS i SOLANO, Vicesecretari Josep A. SALVA i MIQUEL, Tresorer Josep SÍCULI i BRILLAS, Bibliotecari Jacint CORBELLA i CORBELLA, Vocals Josep FSTEVE i SOLER y Jordi SANS i SABRAIEN, Secretari d'actes Alfons GREGORICH i SERVAT, Arxiver Josep M.º MASSONS i ESPLUGAS.

El 26 de octubre, el Dr. GRAS presentó su renuncia a la Vice-Presidencia por motivos de salud y la Junta acordó aceptarla y nombró provisionalmente para este cargo al Dr. Josep A. SALVA, pasando el Dr. Alfons GREGORICH a ocupar la vicesecretaría. Dentro de dos años deberá renovarse la otra mitad de los cargos.

## **REVISTA AÑO 1995**

Durante el año pasado, al igual que en años anteriores y desde hace diez años, gracias a la dedicación del Prof. GARCIA VALDECASAS y su consejo de redacción, la Revista ha procurado cumplir su cometido recogiendo en sus páginas las actividades de la Academia y los trabajos más destacados de sus miembros. A más de ello y siguiendo una tradición que ya va teniendo soleira, ha recogido también los actos sociales que destacan las labores de investi-

gadores, las recompensas otorgadas como consecuencia de convocatoria de Premios a labores científicas determinadas así como los destacados avances de la técnica industrial.

El primer número de 1995 registró con detalle la Sesión de Apertura de Curso con la publicación de la Memoria protocolaria de la actividad de la institución durante el año fenecido, elaborada por su Secretario el Muy Ilustre Dr. Joaquím TORNOS SOLANO, así como el solemne Discurso inaugural que correspondió al Muy Ilustre Académico Dr. Josep M.<sup>o</sup> VILASECA i SABATER, versando sobre "El primer centenario del descobriment dels Raigs X. Història de la Radiologia Diagnòstica al nostre país. Diagnòstic per la imatge".

La solemnidad del momento y la brillantez de la exposición se vio aumentada emocionalmente a límites extremos al ser leído por su hijo político el Dr. Adolf Pou i Serradel, por el fallecimiento súbito del Ilustre Académico unos días antes. La dolorida nota necrológica se publicó en el siguiente número de la Revista.

Suma satisfacción tuvo también la Revista al reseñar el Acto de presentación del libro "Historia de la Neurología en España", motivo además para un Homenaje al Muy Ilustre Presidente de Honor de esta Real Academia Dr. Belarmino RODRIGUEZ ARIAS, eminente y destacado cultivador de la Neurología cuyo feliz aniversario celebramos no hace mucho en su centenaria gala. La obra presentada por el Prof. LAIN ENTRALGO tiene además de su valor

científico el histórico de coincidir con el centenario de la fundación de la SEN y fue una muestra más de la extraordinaria labor filantrópica que desarrolla incansablemente FUNDACION URIACH 1838.

Una novedad trascendente en la historia de la Revista es la aparición de los Suplementos. Recogen estas publicaciones, aparecidas bajo los auspicios del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, las sesiones monográficas que la Academia ha comenzado a celebrar. El Suplement 1-1994 reseña la sesión celebrada el 3 de mayo de 1994 en el ámbito del Vol. 9 de la Revista. Trata de "Pla d'Estudis Orientat als Problemes (PEOP)". El Suplement 1-1995 transcribe la Sesión dedicada a "Perspectiva médica i conseqüències socials de la restricció d'estupefacients". Ambas sesiones despertaron el mayor interés. La primera por la trascendencia que en los momentos actuales plantean los graves problemas de la docencia médica que avanza a mayor velocidad cada día. La segunda por lo grave del problema tóxico legal de la droga en el que no se distingue la gravedad de las consecuencias y su origen, si debidas a la toxicidad propiamente dicha o son consecuencia de la política prohibicionista.

En las páginas de la Revista apareció asimismo un interesante trabajo del Dr. Pelayo VILAR i PUIG de la Academia Nacional de Medicina de México, titulado "L'exili espanyol i la Medicina mexicana" Hijo el autor de exilado catalán, nadie mejor que él para darnos

ideas de la gran labor que en el exilio realizó la selecta intelectualidad que tuvo que abandonar su Patria como consecuencia de la desgraciada guerra civil.

## BIBLIOTECA

La biblioteca ha aumentado su acervo de libros en más de quinientos ejemplares durante el año 1995. Los ingresos más importantes han sido realizados por el académico numerario profesor Francisco GARCIA VALDECASAS, quien ha donado una parte notable de su biblioteca; el Dr. SALA con un lote muy numerosos en el que sobresalen los temas de patología digestiva; el Dr. LAIUENTE con aportación principalmente en el campo de la ORL. Hemos recibido además la donación de fondos bibliográficos sanitarios de diversos departamentos del Gobierno de la Generalitat de Catalunya (Consejerías de Sanidad, Bienestar Social y Economía). Siguen siendo numerosos los envíos institucionales y de los propios autores.

Ha finalizado la labor de catalogación del fondo del siglo XIX, situada en la amplia sala de la primera planta, destinada específicamente a esta época. El Catálogo nos ha sido entregado, en ejemplar impreso por ordenador, que ha sido encuadernado en cuatro volúmenes. Está ordenado por autores, temas y lista de títulos. Comprende un total de 2.818 libros de siglo XIX. A ellos deben añadirse los que, por problemas de espacio se hallan ubicados en otras dependencias, lo que significa

un total de más de 3.000 libros médicos del siglo XIX. Sumados al millar del fondo de hasta 1.800 (según el catálogo publicado en 1986), suponen prácticamente más de 4.000 títulos médicos anteriores al siglo XX.

En este sentido, nuestra biblioteca es un elemento importante de consulta de fuentes para la realización de estudios de historia de la medicina, no sólo en el ámbito catalán sino con una considerable riqueza temática general.

El Seminario de Historia de la Medicina organizó la Jornada conmemorativa del XXV aniversario de los Congresos de Historia de la Medicina Catalana. Se celebró el día 9 de junio y se presentaron veinte comunicaciones que llenaron totalmente el espacio previsto. A su vez sigue la labor de organización, para el próximo mes de junio de 1996, del IX Congreso de Historia de la Medicina Catalana, que se celebrará en Blanes. La Academia ha encargado la organización del Congreso al Dr. Pere VALLRIBERA i PUIG, académico correspondiente.

Finalmente cabe señalar que ya han concluido las obras de construcción del ascensor, lo que permite poner en servicio las salas de la segunda planta, como reserva y biblioteca temática. Queda todavía pendiente el acabado final de la planta, la reubicación de los libros desplazados por las obras y la colocación de nuevas donaciones, que en este momento padecen, esperamos que sea por breve tiempo, problemas importantes de espacio que dificultan su rápida catalogación y ordenación. En

este sentido, el incremento continuado de fondos de nuestra biblioteca plantea, a medio plazo, un requerimiento mayor de espacio.

## **TRIBUNA BARCELONA**

En la sesión ordinaria del Pleno celebrada el día 21 de abril, el Presidente informó de la creación de este forum constituido por los Presidentes de diversas entidades culturales, políticas, etc. y presidido por el notario Juan José I. OPEZ. BURNIOL. Este fórum se reúne regularmente en forma de comida coloquio y, por el mismo, desfilarán personalidades diversas del mundo cultural, económico, político que expondrán sus puntos de vista sobre temas de actualidad. Todos los miembros de la Academia son invitados a asistir sin otro dispendio que el importe de la comida a la que asistan, mientras quedan exentos de la tasa de ingreso que es de quinientas mil pesetas. El Pleno aceptó y agradeció la invitación en todos sus extremos.

## **DICTAMENES DE ASESORAMIENTOS JUDICIALES**

La Academia ha continuado emitiendo los informes que le han sido solicitados por los órganos del poder judicial y la magistratura del trabajo.

## **SITUACIÓN ECONÓMICA**

Mientras el desenvolvimiento de nuestra vida corporativa acusa el nor-

mal incremento de los costes, no mejoran al unísono las subvenciones oficiales que recibimos y de algunas tenemos demora en su recepción.

Por segundo año consecutivo hemos publicado, con difusión nacional, la serie de coloquios sobre temas médicos y sanitarios del mayor interés actual; ha sido posible gracias al patrocinio del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya que ha atendido el coste de 1994 y ha consignado la subvención para los coloquios de 1995.

Se han terminado las obras para la sustitución del vetusto ascensor, cuya instalación forma parte del proyecto de progresiva restauración global del edificio y cuyo coste dicho ha sido atendido por una resolución de la Presidencia de la Generalitat. Tanto para los coloquios como para la obra citada hemos anticipado más de 5 millones con lo cual las reservas se han reducido notablemente. Es normal que todo progreso requiera un esfuerzo, que ayuda a valorar y apreciar mejor cuanto se va consiguiendo en el avance día a día. La venta del edificio de Baños Nuevos representa un alivio a nuestra raquítica economía.

Queremos agradecer la buena disposición de dos Académicos al donar a los fines de la Academia el importe del Premio Sayé de 1994. Al Dr. CORBELLA el haber conseguido del "Seminario Pere Mata" de la Universidad de Barcelona una digna y meritoria edición, sin coste para nosotros de "Nomina Academicorum 1770-1995" (Premio Sayé) y asimismo agradecer a Asistencia Sanitaria Colegial la donación de su

premio 1994, al haber quedado desierto. Esta gratitud la hacemos extensiva a cuantos nos ayudan económicamente para que podamos continuar desarrollando nuestras actividades.

Señores Académicos, ésta ha sido la labor desarrollada a lo largo del año 1995, labor que deseamos continuar y perfeccionar durante el curso que hoy empieza. La Academia nos pide a todos que continuemos prestándole el entusiasmo y la colaboración que ha sido siempre norma habitual.

Leída la Memoria de Secretaría, se procedió a abrir las plicas de los premios otorgados a trabajos presentados al Concurso convocado por la Reial Acadèmia en 1995, con los resultados siguientes:

Premi de Medicina i Sanitat Comarcal: Al trabajo presentado bajo el lema "Bages", del que es autor el Dr. Joan Ribas i Deix.

Premi de la R.A.M.C. a la millor tesis doctoral: Al trabajo de tesis presentado por el Dr. Francesc Ribas i Pontí, bajo el título "Les epidèmies vuitcentistes en la imatgeria popular de Catalunya".

Premi Visa i Tubau: Al trabajo presentado bajo el lema "Mediterrània", del que son autores los Dres. Lourdes Florensa Brichs, Francesc Solé Ristol y Antoni Pérez Losada.

Premi Llegat del Professor Lluís Sayé: Al trabajo presentado bajo el lema "Higía pectoris", cuyo autor es el Académico Dr. Josep Sèculi i Brillas y ha hecho donación del importe del premio a la R.A.M.C.

Tras anunciarse la convocatoria del Concurso de Premios para 1996, el Sr. President cedió la palabra al Sr. Vice-President Dr. Josep A. Salvà i Miquel, a quien correspondía exponer este año el discurso inaugural.

# DISCURS INAUGURAL

## TERAPÈUTICA EN EVOLUCIÓ. LA MEDICACIÓ ANTIHIPERTENSIVA

Josep A. Salvà i Miquel

Malgrat que ara els progressos terapèutics són més lents, lluny del "boom" dels anys cinquanta, el tractament de les malalties evoluciona de pressa, no sols en els mitjans emprats per tractar-les, sinó també en el concepte de com i en quins casos cal intervenir terapèuticament. La hipertensió i el seu tractament són un exemple típic d'aquest fet.

Fa una mica més de vint anys, en el meu discurs d'ingrés en aquesta honorable corporació vaig desenvolupar el tema del tractament antihipertensiu, ja aleshores força efectiu. Però l'atenció es dirigia sobretot a la reducció de les xifres tensionals, més que a lluitar contra les conseqüències de la hipertensió i no es tenien dades sobre la influència a la llarga del tractament sobre la mortalitat i les complicacions. Dos grans grups d'antihipertensius, els antagonistes dels canals de calci i els actius sobre el sistema renina angiotensina encara no s'utilitzaven. S'havia guanyat molt vista la indefensió terapèutica dels anys quaranta, però amb el criteri actual estàvem encara en el començament d'una nova era<sup>1</sup>.

### CRONOLOGIA DELS MEDICAMENTS ANTIHIPERTENSIVS

Fins ben entrats els anys quaranta, no hi ha tractament directe de la hipertensió. Mesures higiènico-dietètiques, reducció de la ingesta de sal, algun pseu-

do-diurètic com la teobromina, sedants com el luminal i poca cosa més. És a les darreries dels anys 40 que comencen a utilitzar-se nous fàrmacs, específicament antihipertensius. Dos són d'origen vegetal, els alcaloides del **Veratrum album L.** i els de la **Rauwolfia serpentina L.** Els alcaloides del Veratrum, eren hipotensors molt actius, però poc manejables i en aparèixer nous fàrmacs més adients, es deixaren de banda. Cercant antihistamínics es troba la **hidralacina** que és un vasodilatador actiu i encara troba utilitat. Però el verdader progrés es feu amb els alcaloides de la Rauwolfia i en especial un d'ells la **reserpina**. La Rauwolfia és un arbust que creix al sud d'Àsia i que té a l'arrel una colla d'alcaloides indòlics entre els que es compte també, un vell i ara rehabilitat afrodisiac la **yohimbina**.

Els progressos en la farmacologia vegetal, portaren al final dels anys 40 a pensar que els **ganglioplèjics** podien ésser útils en la hipertensió, per la seva acció vasodilatadora. Però la curta durada de l'acció i la gran quantitat d'efectes secundaris varen fer aviat oblidar-los i solsament s'utilitzen avui per al tractament d'urgència de l'aneurisme disseccant agut de l'aorta i poc més.

Els **diurètics tiacídics** introduïts al final dels anys 50 milloraren l'eficàcia dels tractaments antihipertensius, especialment en combinació amb els alcaloides de **Rauwolfia**. Els diurètics enca-

ra avui tenen un bon lloc en el tractament de la hipertensió. El 1959 un nou agent, l'**alfa metildopa** actuà sobre l'activitat simpàtica per un mecanisme nou, crear un fals metabolit.

Els anys 60 seran els dels grans progressos encara que **antagonistes del calci** i **betabloquejants** s'introdueixen amb altres indicacions i es triga temps a veure que la seva utilitat principal és l'antihipertensiva. De mitjans dels 60 fou l'aparició de la **clonidina**. Fet curiós, es cercava un vasconstrictor, semblant a la **nafazolina**, vasconstrictor per als encostipats i es trobà un estimulants feble alfa 1 i fort alfa 2, doncs frenador simpàtic. La **clonidina** per a la hipertensió és de maneig difícil i ara sols s'utilitza per a combatre els fenòmens de carència d'opiàcis i en el diagnòstic del feocromocitoma. Al final dels 60 apareix la **prazosina**, un bloquejador alfa adrenèrgic, que és un antihipertensiu de complement. La mateixa prazosina o medicaments del mateix grup com l'**alfazosina** s'utilitzen també per millorar la micció en la hipertròfia benigna de la pròstata.

En els anys 70 comencen a utilitzar-se com a antihipertensius els **betabloquejants** que inicialment s'indicaren solsament com a medicaments coronaris. També es veu que els antagonistes de calci, del tipus dihidropiridines són efectius hipotensors, amb menys acció sobre el cor que el **verapamil**. Més endavant tots els grups d'**antagonistes de calci** entraren en la terapèutica de la hipertensió, com ja comentarem. Però segurament el progrés més important en el tractament de la hipertensió es el descobriment dels **antagonistes de l'enzim convertidor**. El seu descobriment és curiós. Ja es buscava un antagonista de l'**angiotensina II**, i la **saralasin**, un antagonista competitiu ho era, però sols serví per a diagnosticar les hipertensions renina-dependents. Millor camí fou tro-

bar un antagonista de l'**enzim convertidor**, amb el que es conseguia bloquejar la formació d'**angiotensina II**. Això es degué als treballs de **Ferreira**, un brasiler que estudiava el verí de la serp **Bothrops jaraca**, veient que inhibia la degradació de la **bradikinina**. El verí contenia un nonapèptid, que es denomina **tepròtid** que era l'inhibidor de l'enzim degradador de la **bradikinina**. Es sabia que el mateix enzim degradava la bradikinina i activava el pas d'angiotensina I a la II. Això dugué a assajar el **tepròtid** en hipertensos, amb bon resultat, però l'antagonista sols era actiu per via venosa. Es cercaren doncs pèptids senzills que fossin actius per via oral i en 1977 es donava a conèixer el primer inhibidor de l'enzim convertidor actiu per via oral, el **captopril**. Posteriorment n'han aparegut molts altres, alguns dels quals ofereixen avantatges farmacocinètiques o d'activitat.

A partir dels anys 80 la terapèutica antihipertensiva disposa ja d'agents molt eficaços. Els alcaloides de *Rauwolfia* deixen d'ésser els agents electius de primer graó i entre els betabloquejants s'obren camí els selectius beta 1, amb menys acció sobre els bronquis com l'**atenolol** i **bisoprolol**. Els inhibidors de l'enzim convertidor confirmen la seva utilitat i aviat ocupen un lloc en el primer graó del tractament antihipertensiu. Com que la inhibició simultània de la degradació de la bradikinina era causa d'efectes adversos, com la tos, es pensà que trobar antagonistes directes de la **renina** seria encertat. Però aquest camí no ha donat bons resultats.

Després d'un temps on la posició ortodoxa dels terapeutes era evitar les combinacions fixes, es veu que una combinació fixa d'un antagonista de l'enzim convertidor i un diurètic tiazídic era avantatjosa, ja que permetia dosis menors de cada un dels components

i es corregeix la tendència a la hiperkalemia dels antagonistes de l'enzim convertidor. També veurem aparèixer associacions de betabloquejants amb diurètics tiacídics i amb aqueixos i diurètics estalviadors de potassi<sup>2</sup>.

Els nous antagonistes de l'enzim convertidor permeten un millor compliment al ser actius amb una sola presa al dia. Quan la farmacocinètica d'alguns compostos exigiria dos o tres preses al dia, artificis galènics, les dites formes retard, permeten la comoditat d'una sola presa al dia.

Els anys 90 portaren encara nous agents terapèutics antihipertensius. El primer antagonista de l'angiotensina II, la **saralasin**a sols tingué utilitat diagnòstica. Cercant antagonistes de l'angiotensina II no peptídics i per tant utilitzables per via digestiva, els investigadors de la firma americana DuPont obtingueren un compost denominat **losartan**<sup>5</sup>. El losartan és un inhibidor del receptor AT<sub>1</sub> de l'angiotensina II sense afinitat manifesta per el receptor AT<sub>2</sub>. L'efecte antihipertensiu depèn del bloqueig del receptor AT<sub>1</sub>. Com que el losartan no impideix la degradació de la bradikinina, ni d'altres quinines evita alguns dels inconvenients dels inhibidors de l'enzim convertidor com ara la tos. Els primers assajos clínics, demostraran una activitat semblant a les dels inhibidors de l'enzim convertidor o el bloquejant beta atenolol. Com es feu amb altres antihipertensius, el losartan ha sortit també al mercat farmacèutic en associació amb un diurètic tiacídic.

En arribar al moment present per a tractar la hipertensió disposem d'un ampli ventall de medicacions i sols ens cal escollir bé segons les circumstàncies del malalt i anar canviant o afegint segons la resposta. Circumstàncies fisiològiques com la gestació o patològiques, orientaran l'elecció del fàrmac o

la seva dosificació.

## ELS MEDICAMENTS DE PRIMERA ELECCIÓ

Un dels temes que més ha preocupat als clínics ha estat com s'havia de començar el tractament de l'hipertensió, ja que tothom estava d'acord en que si el primer fàrmac no era suficient calia afegir-n'hi un altre o altres. Això va crear la famosa regla dels "graons". El 1978 l'OMS proposava com a primer graó un beta-bloquejant o un diurètic. Si amb això no n'hi havia prou afegien un vasodilatador (hidralazina o prazosina) o bé reserpina. I així anaven fent, afegint el que no havien utilitzat. Durant els 70 i els 80 el tractament més utilitzat era l'associació betabloquejant-diurètic, encara que els diurètics reberen molts atacs pels seus possibles efectes secundaris com hipokalemia, intolerància a la glucosa i dislipèmies, a més d'impotència en el baró. Segurament això es devia a una dosi excessiva i ha millorat al reduir-la. Però ja des de començaments dels 80 els inhibidors de l'enzim convertidor s'obren pas i a poc a poc passaran a ésser fàrmacs de primer graó<sup>4</sup>.

Actualment hem de pensar que davant de l'ample ventall de medicacions antihipertensives disponibles, l'elecció s'ha de fer tenint en compte les circumstàncies del pacient. Per això ja no es parla massa de graons sinó solament de medicaments idonis per començar el tractament antihipertensiu. Els factors més importants són l'edat i raça per una banda i les patologies concomitants per l'altra. En els vells i els negres sembla millor per començar el tractament els diurètics i els antagonistes del calci (en especial el diltiazem). En els joves sembla millor la resposta als betabloquejants i als inhibidors de l'enzim convertidor (IECA). Però nosaltres

afegiríem encare un altre factor, l'econòmic, per a països amb poques disponibilitats econòmiques, el vell recurs dels alcaloides de *Rauwolfia* amb diurètic són encara una bona opció per a la majoria d'hipertensos.

Les patologies concomitants, deuen influir en l'elecció de l'antihipertensiu. En hipertensos amb angina segons l'edat escollirem betabloquejants o antagonistes del calci. En hipertensos amb insuficiència cardíaca no hi ha dubte, IECA's amb diurètics. Ara n'hi han en combinació fixa. En diabètics i dislipèmics, el millor són els IECA's, ja que no produeixen modificacions metabòliques, els diurètics han d'utilitzar-se en tot cas a petites dosis i sota vigilància. En els asmàtics i malaltia pulmonar obstructiva crònica cal evitar els betabloquejants i segurament seran millors els antagonistes del calci doncs els IECA's poden donar tos. Potser els hi aniria millor el **losartan**, que ja comença a utilitzar-se als Estats Units, i que no inhibeix la degradació de la bradikinina<sup>5</sup>.

Un cop establert el tractament la resposta del pacient motivarà seguir amb la mateixa pauta o modificar-la. En general millor que augmentar la dosi del medicament emprat, és afegir-ne un altre. Si el medicament utilitzat com a primer graó ens resulta inconvenient pels seus efectes secundaris, podem canviar-lo. Hi han combinacions poc recomenables, com els betabloquejants amb antagonistes del calci de tipus cardiodepresor (verapamil), però poden associar-se amb dihidropiridines. Tots els antihipertensius són compatibles amb diurètics, quan aquests no estan contraindicats. Els vasodilatadors directes com la hidralacina, el minoxidil i els obridors de canals de potassi solen utilitzar-se com a darrer graó afegint-los als altres antihipertensius<sup>7</sup>.

Si deixant a part les recomenacions

dels experts, veiem el que es consumeix podem conèixer les preferències dels clínics. Aquestes poden estar influïdes per les informacions i el marketing de les firmes farmacèutiques, però sobretot pels resultats, ja que el metge el que vol són medicaments efectius i en el cas de la medicina social, que li donguin poca feina. Al cap d'amunt del consum d'antihipertensius hi van els IECA's, seguits dels antagonistes del calci. Després venen els diurètics, sols o associats. Els betabloquejants s'utilitzen menys i molt poc la resta d'antihipertensius<sup>6, 9, 11</sup>.

## ELS OBJECTIUS DE LA MEDICACIÓ ANTIHIPERTENSIVA

La majoria d'hipertensos, no experimenten molèstias derivades de la seva malaltia, fins que apareixen les complicacions o els accidents mortals. Per això és important detectar la hipertensió abans de que es manifestin les seves conseqüències, i cas necessari instituir el tractament oportú.

Dels estudis duts a terme per diverses organitzacions i comitès als E.U., Anglaterra, Nova Zelanda i per l'Associació Internacional d'Hipertensió, es dedueix que els antihipertensius amb els que s'ha demostrat una reducció de la incidència d'infarts i accidents cerebrals, són els betabloquejants i els diurètics. Els IECA's modifiquen l'evolució de la nefropatia diabètica en els hipertensos. La supervivència després d'un infart millora amb els betabloquejants i si hi ha hagut insuficiència cardíaca amb els IECA's. El major consum de diltiazem com antihipertensiu ha permès veure que també millora la supervivència post infart. En qualsevol cas, el tractament antihipertensiu compleix l'objectiu de reduir les complicacions de la hipertensió i reduir la mor-

bi-mortalitat del pacient<sup>10, 12</sup>.

L'esforç a que somet la hipertensió al cor, provoca a la llarga una **hipertrofia del ventricle esquerre (HVE)**. Aquesta hipertrofia és molt perjudicial, ja que afavoreix la cardiopatia isquèmica, les arrítmies i la mortalitat cardíaca. A la llarga tots els antihipertensius de primera elecció, disminueixen l'HVE, però l'efecte antihipertrofiat més potent s'observa amb els IECA's i segurament es veurà el mateix amb els antagonistes de l'angiotensina II. També són efectius, però menys els calciantagonistes no dihidropiridínics (és a dir els de la família de la nifedipina), sobretot el diltiazem i els betabloquejants sense activitat simpaticomimètica intrínseca. Evitar l'HVE o reduir-la, ha d'ésser un objectiu important del tractament antihipertensiu.

Tots els antihipertensius actuen com a profilàctics de les lesions renals secundàries i evitar el dany renal ha d'ésser un dels objectius més importants de la medicació antihipertensiva. Però el dany renal pot ésser no conseqüència sinó causa de la hipertensió. És el cas per exemple de la nefropatia diabètica o d'altres causes. En aquests casos sembla que el millor tractament són els IECA's que estan contraindicats en el cas d'estenosi de l'arteria renal bilateral o unilateral amb ronyó únic.

Malgrat la diversitat d'opinions sobre quin tractament hipertensiu millora o empitjora la supervivència del malalt, el fet és que amb seguretat l'hipertens tractat amb prudència i seguiment, té una qualitat de vida millor i veu reduir els risc de les complicacions més greus de la hipertensió, en especial dels accidents cerebrals i la insuficiència cardíaca i coronària<sup>7, 8</sup>.

## PERVINDRE DE LA LLUITA CONTRA LA HIPERTENSÍO

La hipertensió és un problema sanitari i econòmic greu. Es calcula que a Espanya, del 20 al 30% dels adults són hipertensos. Això significa una gran càrrega social deguda a la morbi-mortalitat que comporta. Com que la hipertensió, no produeix habitualment molèsties, fins que apareixen complicacions greus, la gent es decuida. Hi han doncs molts hipertensos desconeguts i molts etiquetats d'hipertensos que no ho són, ja que les revisions (permissos de conduir, assegurances, etc.) o els examens mèdics, exposen al que se'n diu "hipertensió de bata blanca" o emocional. Si tots els hipertensos es diagnosticuessin i tractessin, reduiríem molt les conseqüències de la hipertensió però també augmentariem molt el cost que suporta la sanitat pública. És cert que també hi hauria estalvi en inutilitats, hospitalitzacions i mortalitat.

Però és pràcticament impossible fer un examen de 24 hores a tots els suspects d'hipertensió (Holter), però per estar segur, convenen algunes determinacions, en bones condicions, amb el pacient tranquil i excepte en hipertensions ben definides (diastòliques per sobre de 95-100 mmHg) començar per mesures higiènico dietètiques.

Aquestes mesures són, combatre el sobrepès, reduir el consum de sal, moderació alcohòlica, assegurar un bon aport de potassi, calci i magnesi (consum de fruites, verdures i llet), utilització de greixos favorables (peix blau, oli d'oliva), exercici isotònic (passeig) i el que pot costar més deixar de fumar i cercar la tranquil·litat. Amb aquestes mesures que no costen diners al Estat, un bon nombre d'hipertensos no greus i sense alteracions visceral·s es normalitzen. Però això exigeix una bona educa-

ció sanitària i un cert nivell intel·lectual de l'hipertens. La lluita contra la hipertensió és una de les fites importants de la Sanitat als països desenvolupats. A Catalunya s'han fet estudis epidemiològics excel·lents i els metges estan en general concienciats de la importància de la lluita contra la hipertensió. Esperem que això anirà endavant i que el proper segle, la hipertensió ja no serà un problema sense resoldre. Però sempre hi hauran hipertensos, herència de la bipedestació i de milions d'anys d'humanització.

Encara que els progressos terapèutics són lents hem de pensar que apareixeran nous enfocaments farmacològics per al

tractament de la hipertensió i que una millor medicina preventiva evitarà moltes de les causes de la hipertensió secundària. Però no ens felicitem massa d'aquest pervindre sanitariament òptim. Cada dia la vida serà més llarga, hi hauran més vells i ja veurem com es soluciona el problema de mantenir-los<sup>9</sup>.

Si en alguns camps de la medicina encara hi ha molt per fer, hem de concloure que encara que no apareguessin nous fàrmacs, millors que els que tenim, la hipertensió és ja una malaltia controlable, i el que cal és identificar aviat els hipertensos i procurar, amb una bona educació sanitària, que es sotmetin al tractament i fugin dels factors de risc<sup>11</sup>.

## REFERÈNCIES

1. Salvà i Miquel JA. Medicación antihipertensiva. Evolución farmacológica de una terapéutica eficaz. Discurs de recepció a la R.A. Med. de Barna. 27 octubre 1974
2. Ruilope LM i Suarez. Las asociaciones de fármacos: alternativas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Med. Clin. (Barna.) 1995; 104: 620-621
3. Drug and Therapeutics Bulletin Losartan-A new antihypertensive. 1995; 33: 73-74
4. Pascual J, Orte L i Ortuño J. Tratamiento básico de la hipertensión arterial (II). Tratamiento farmacológico. Med. Clin. (Barna.) 1994; 103: 699-707
5. Medical Letter (Esp). Losartan para la hipertensión. 1995; 17: 71-72
6. Reverte D, García Viejo MA i Moreno J. Hipertensión arterial. Inf. Ter, Sist. Nac. Salud. 1994; 18: 57-70
7. Ostwald H i Mühlbauer B. The pharmacological basis for the combination of calcium channel antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. Jour. of Hypertension. 1995; 13 (sup. 2): S21-S28
8. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J i altres. Diurètics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. Ann. Int. Med. 1995; 123: 481-487
9. Israili ZH i Hall WD. ACE inhibitors. Differential use in elderly patients with hypertension. Drugs and Aging. 1995; 7: 355-371
10. Melander A. Antihypertensive drug treatment may increase the risk of myocardial infarction. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 1995; 4 (supl. 1): 11
11. Servei Català de la Salut. Individualització del tractament antihipertensiu. Butlletí d'Informació Terapèutica. 1995; 9: 30-34
12. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell Th i altres. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive Drug Therapies. JAMA; 274: 620-625

# INAUGURACIÓ DEL CURS 1996 DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

Alocució del President J. Laporte

Digníssimes autoritats, Molt Il·lustres  
Senyors Acadèmics, Senyores i Senyors.

Les meves primeres paraules de cloenda d'aquest acte han d'ésser d'agraïment a tots els que ens han volgut acompanyar en aquesta solemne sessió d'inici dels treballs d'aquesta Reial Acadèmia en el curs 1996. La seva presència és més d'agrair, encara, si tenim en compte que el seu nombre ha superat les nostres previsions i això ha fet que alguns l'hagin hagut de seguir sense massa comoditats. Ho tindrem en compte pels propers anys.

Voldria també felicitar al doctor Josep Anton SALVÀ pel discurs inaugural reglamentari. D'una manera breu i concisa ha sabut precisar l'estat actual del tractament de la hipertensió. Afortunadament el doctor SALVÀ uneix a la seva sòlida formació —iniciada a l'escola del nostre mestre comú, el doctor GARCIA-VALDECASAS— uns dots expositius que li permeten exposar qualsevol tema no solament amb una gran precisió sinó també amb una claredat envejable. Moltes gràcies, amic Josep Anton, per la teva brillant contribució.

Gràcies també al Secretari general, doctor TORNOS, per la preparació i lectura de la Memòria que tan bé resumeix les activitats de la nostra institució durant l'any 1995. Tot procurant no caure en la reiteració voldria, per la meua part, fer uns breus comentaris a

dos grans aspectes de la vida de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya: el continent i el contingut.

Pel que fa al continent, o sigui al magnífic edifici que ens hostatja, cal recalcar que disfrutem de tots els avantatges i inconvenients propis d'una construcció ja antiga. Disposem d'un valuós edifici neoclàssic catalogat que, lògicament, requereix una constant atenció i renovació en molts dels seus aspectes i instal·lacions. Afortunadament durant la Presidència del doctor Moisès BROGGI ja foren iniciades les activitats pertinents i actualment podem gaudir també de la instal·lació del nou ascensor que no solament comporta una gran comoditat sinó que, a més, ens permet la plena utilització de la segona planta de l'edifici fins ara difícilment accessible. En aquest sentit m'és molt plaent de reiterar el nostre agraïment a la Presidència de la Generalitat per l'aportació de deu milions de pessetes que ens ha permès la realització d'aquesta obra tan esperada. Hem sol·licitat al M.H. President que ens honori amb la seva presència a l'acte oficial d'inauguració que serà anunciat en el moment oportú.

Certament resten encara molts problemes a resoldre, tal como ja ha assenyalat el doctor TORNOS en la lectu-

ra de la Memòria. Caldria habilitar un nou despatx a la primera planta, condicionar la segona planta per la seva utilització racional, reparar la coberta de l'edifici, netejar la façana i, encara, posar en condicions la instal·lació elèctrica que, no fa gaire, va donar mostres de no estar en condicions òptimes. Però, com molt bé saben, els pressupostos de les nostres institucions són molt restrictius en l'actualitat i pensar en subvencions continuades i importants no és gens realista en aquests moments. No cal dir, però, que seguim fent gestions. L'Ajuntament de Barcelona, per mitjà del regidor de Ciutat Vella, s'ha mostrat interessat en donar-nos el seu suport i malda per tal de trobar una empresa disposada a *sponsoritzar* -com diuen ara- una part important de les obres pendents i tan necessàries. Confíem que hi hagi sort.

Pel que fa al contingut, és a dir a la vida de l'entitat, crec poder afirmar que és ben satisfactòria. En primer lloc em sembla important l'ingrés de nous membres numeraris així com constatar que per a cobrir les vacants existents hi ha en els rengles de la Sanitat catalana una excel·lent collita potencial d'Acadèmics, tant numeraris com corresponents. No hi ha dubte que l'entrada de professionals més joves potenciarà encara més la vida de la nostra entitat.

En relació a les activitats voldria insistir en la importància dels Col·loquis que, tal com ha dit el Secretari, es van publicant sota els auspicis del Departament de Sanitat i Seguretat Social. Penseu que aquesta és una bona manera de fixar la posició de la Reial Acadèmia sobre els grans reptes sanitaris d'aquest

final de segle. No hi ha dubte que els grans progressos realitzats en el camp sanitari comporten l'aparició de grans problemes tant en el terreny econòmic-financer com en el camp de la bioètica. I fer sentir la nostra veu, per tal de contribuir al disseny de la política sanitària, em sembla que és una de les nostres obligacions cabdals.

No per això l'Acadèmia ha de menysprear altres tipus d'activitats. La Junta voldria donar la solemnitat deguda a l'ingrés dels membres corresponents tot obligant-los a exposar breument el seu punt de vista sobre aspectes importants de la seva activitat professional. I -d'acord amb allò que disposarà el nou Reglament en curs d'aprovació definitiva per part del Ple- entenem que cadascuna de les nostres seccions (Ciències bàsiques, Medicina i especialitats mèdiques, Cirurgia i especialitats quirúrgiques, Higiene i Medicina social, Farmacologia i Terapèutica, Medicina legal, bioètica, psiquiatria i història) hauria d'organitzar cada any una sessió destinada a discutir els avenços més importants efectuats en els seus respectius camps. Altrament, tan les exposicions dels corresponents com aquestes sessions monogràfiques facilitaran material més que suficient per a mantenir la publicació de la nostra Revista.

Tot reiterant el meu agraïment, tant als companys de la Junta com a la resta d'Acadèmics que integren la nostra corporació, només em resta, en nom del Molt Honorable President de la Generalitat de Catalunya, declarar inaugurat el curs 1996 de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Moltes gràcies

# ARTICLES

## PASTEUR I LA VETERINÀRIA

Josep Sèculi i Brillas

*De les Reials Acadèmies de Farmàcia i de Medicina de Catalunya i de la de Ciències Veterinàries de Madrid.*

És honrosa satisfacció participar en l'homenatge a Louis PASTEUR, celebrat per les nostres Reials Acadèmies de Farmàcia i de Medicina de Catalunya el 9 de novembre del 1995 (Rev. R. Acad. Med. Vol 10 N<sup>o</sup>3, 189), en el centenari de la seva mort (28-09-1895). Mereixedor de l'etern reconeixement de la humanitat per la seva obra extraordinària, va revolucionar la Medicina i la Veterinària, que havien viscut fins aleshores en un món de tenebres, i va permetre iniciar un futur ple d'esperança.

### PRIMERS PASSOS

PASTEUR va néixer a Dôle el 1822, en el si d'una família senzilla, que als cinc anys passà a viure a Arbois, on es conserva la casa pairal com a museu. Es graduà en Química a París (1845). Molt prompte, aquell estudiant que no havia destacat, al investigar l'àcid tartàric fa el primer descobriment sobre l'asimetria molecular (1847), relacionant-la amb un procés vital i creant les bases d'una nova ciència: l'estereoquímica.

Professor de Química a la Universitat d'Estrasburg (1848), a l'any es casa amb

la filla del Rector, Maria LAURENTI, una esposa excel·lent i secretària insubstituïble, amb la seva caligrafia clara i bonica. En la Biblioteca Nacional de París es guarda gran part de la seva correspondència, més de 1.300 cartes de PASTEUR i 2.400 de les rebudes.

Anomenat Degà de la Facultat de Lille (1854), la indústria local de l'alcohol li presenta el problema de les fermentacions anòmales del sucre de la remolatxa. PASTEUR, en pocs anys (1857-1860), posa en evidència cinc fets transcendents: Les fermentacions són degudes a uns sers vius microscòpics (fins 1897 no descobriria BUCHNER els enzims); cada fermentació (alcohòlica, làctica, butírica, acètica...) i les seves alteracions són obra cadascuna d'un microorganisme diferent, específic; aquest sers vius es poden controlar pel calor (pasteurització); existeix una vida anaeròbia, i no és possible en cap cas la generació espontània.

Aquests descobriments, que hem resumit en poques paraules, van promoure un enfrontament als corrents científics dominants i crearen gran polèmica. PASTEUR, en contra de l'opinió gene-

ral, propugnava que els microbis tenen importància en fenòmens vitals com les fermentacions, la putrefacció i possiblement en certes malalties.

Entretant, PASTEUR era elegit membre de l'Acadèmia de Ciències (1862) i nomenat professor de la Sorbona (1867), moriren tres dels seus cinc fills (1859, 1865, 1866) i el seu pare (1865) i sofrí ell mateix un atac que paralizzà el seu costat esquerre (1868). Aquests reiterats cops mortals i la limitació física foren superats per un coratge excepcional, unes facultats intel·lectuals extraordinàries i el seu constant afany d'investigar.

## UN MÓN NOU

El seu mestre J.B. DUMAS, un dels fundadors de la Química orgànica, demanà a PASTEUR que investigués en un camp inèdit per a ell (1865): la Patologia animal.

A mitjans del segle XIX, la important indústria de la seda s'estava arruïnant per una alta mortalitat dels cucs i llurs cries. PASTEUR es dedica a aquell nou camp i precisa que els cucs patien no una sinó dues malalties, i assenyalava unes normes higièniques indispensables, a fi d'aconseguir unes cries sanes i resistents.

L'any 1870, en el seu llibre sobre les malalties dels cucs de seda, PASTEUR confirma, per primera vegada, com alguns microbis, que denomina patògens, eren no la conseqüència sinó la causa de malalties mortals, i preveu la possibilitat de controlar i prevenir les malalties contagioses. No el van creure.

PASTEUR estava convençut de la transcendència del nou camí emprés i,

després d'haver modificat diverses vegades els seus projectes, es consagra, preferentment, a intentar conèixer el misteri de les malalties infeccioses.

## TREBALL EN EQUIP

Com no pot investigar en les malalties de l'home ho farà sobre les dels animals, i a elles es dedica fins a la fi de la seva vida: Carboncle, còlera de les gallines, septicèmies, mal roig dels porcs, perineumonia bovina i ràbia dels gossos.

Amplia el laboratori de l'Escola Superior de París i forma un equip. Escull, com ajudants, a dos metges joves, Emil ROUX (1853-1933) i Charles CHAMBERLAIN (1851-1908), al físic Louis THUILLIER (1856-1883) i al veterinari André VINSOT (1851-1927), i converteix en col·laboradors a un bon nombre de veterinaris clínics rurals com LOUVRIER, BOURREI, BOUTEI, MAUCUER, MOLLEREAU, TISSERAND-, amb els quals es desplaçava, personalment, a fi de visitar granges, presenciar autòpsies i recollir mostres, observacions i deduccions, que li eren útils per a fonamentar el seu treball de laboratori.

Des del 1877 està en contacte permanent amb tres grans personalitats veterinàries: NOCARD, BOULEY i TOUSSAINT. Edmond NOCARD (1850-1903), professor i Director de l'Escola de Veterinària d'Alfort i amic de ROUX, va entrar en el laboratori de PASTEUR, aportant metodologia, mitjans de treball i direcció científica. Va col·laborar com un més de l'equip i, al continuar a l'Institut Pasteur, es convertí en precursor i mestre del bon nombre de veterinaris

que han estat i estan en l'Institut, com Gaston RAMON (1886-1964), qui en fou Director.

Henry BOULEY (1814-1964), professor i Director General de les Escoles de Veterinària, és considerat l'apòstol pasteuriana, per l'apassionament amb que defensà a PASTEUR, tant en les Acadèmies de Ciències i de Medicina, de les quals en fou membre i president, com en les pàgines del "Recueil de Médecine Vétérinaire", la nostra més antiga revista científica (fundada el 1824). Les comunicacions de PASTEUR a les Acadèmies, anàlisis i debats científics, estan íntegres a les pàgines de la revista (de 1877 a 1885).

La tercera personalitat veterinària fou Jean-Joseph TOUSSAINT (1847-1890), professor de l'Escola de Toulouse. Investigador pel seu compte, fou un competidor amb idees pròpies, però va mantenir sempre intercanvi d'opinions i resultats amb PASTEUR i el seu equip. Recentment, un llibre publicat a E.U. ("The private science of Louis PASTEUR") per Gerald GEISON, professor de la Universitat de Princeton, molt crític, assegura que la vacuna contra el carboncle de PASTEUR era una còpia de la de TOUSSAINT. No és així, però sí ha de considerar-se'l com un precursor de la vacuna.

La correspondència entre PASTEUR, ROUX i BOULEY (a l'estiu de 1880) sobre les inèdites comunicacions de TOUSSAINT a les Acadèmies, en les que donava a conèixer un procediment per a protegir contra el carboncle, així com les publicacions de l'època, evidencien que no donava el resultat esperat i ocasionava moltes baixes.

## LLUM A LES TENEBRES

El primer fet culminant de l'obra de PASTEUR és la comunicació "Estudi de les malalties carboncoses", presentada a l'Acadèmia de Ciències el 30 d'abril del 1877. Després d'un resum de la bibliografia (RAYER i DAVAINÉ, 1851; KOCH, 1876), que especulava sobre la etiologia del carboncle, PASTEUR basant-se en els seus experiments confirma que l'origen és la bacteridia carboncosa. La primera demostració de l'etiologia microbiana d'una malaltia contagiosa. Un dels que més s'hi oposà fou el veterinari, membre de l'Acadèmia de Medicina, Gabriel COLIN (1825-1896).

El segon fet decisiu és la comunicació a l'Acadèmia de Medicina, el 10 de febrer del 1880, sobre "Les malalties infeccioses i, en particular, el còlera de les gallines". PASTEUR hi descriu l'ús d'un cultiu "atenuat" (més tard aclararia, haver-lo aconseguit per "envelliment"), útil i eficaç per a prevenir la malaltia. Naixia una gran innovació: la immunologia.

El camí estava definitivament obert. La immunologia es la conseqüència més transcendent de la teoria microbiana i les dues són les bases que fonamenten la magna obra de PASTEUR.

En la seva comunicació, PASTEUR recorda l'exemple de la tècnica que protegia de la verola i estableix una analogia: l'agent de la verola, al passar per la vaca, s'atenuava per a l'home i el feia resistent. I afirma: l'atenuació és un mitjà per a crear resistència a la infecció.

En el Congrés Internacional de Medicina de Londres (1881), al donar compte dels seus mètodes d'immunització i

en deferència a Eduard JENNER (1749-1823), PASTEUR proposà el nom de "vacuna" per a denominar a la substància que s'inocula i el de "vacunació" a la nova tècnica mèdica, una de les que més ha contribuït a prevenir malalties. El concepte de "vacuna" ha anat evolucionant, ampliant-se i perfeccionant-se al llarg del temps.

Convé recordar que amb el petit microbi causant del còlera de l'aviram, i en honor a PASTEUR, es creà el gènere "Pasteurella", un grup patògen important.

## LA VACUNA DEL CARBONCLE

PASTEUR venia treballant en el carboncle, una zoonosi de gran mortalitat, en el bestiar boví i oví. El 21 de març del 1881 presenta dos comunicats i explica el descobriment d'una vacuna atenuada per l'acció del calor sobre dos cultius de virulència creixent. L'escepticisme va predominar una vegada més i la polèmica va continuar.

Era primavera de 1881: Un destacat veterinarí clínic, Hippolyte ROSSIGNOL (1837-1919), aconseguí que el president de la Societat Agrícola de Melun, el baró de la Rochette, proposi a PASTEUR comprovar en el camp els experiments de laboratori, posant a la seva disposició la granja de Pouilly-le-Fort, 48 ovelles, 10 vaques i 2 cabres, i oferint-se a assumir la responsabilitat del control dels animals.

PASTEUR, convençut de l'escrupolositat i el rigor dels seus experiments, accepta i arrisca la seva fama en un assaig públic. Assisteix quasi una multitud, entre propietaris agrícoles, periodistes,

alts funcionaris, autoritats, científics, metges i veterinaris, i entre ells el nostre company de Figueres Joan ARDEFRIUS BANJOL (1841-1923).

L'èxit fou total: els animals control moriren i els vacunats van resistir. El dia de la comprovació oficial, el 2 de juny del 1881, és un dia insòlit en la Història de la Medicina: PASTEUR havia demostrat públicament com, vacunant, les malalties contagioses es podien evitar, es podien prevenir.

La repercusió fou nacional i internacional. PASTEUR i el seu equip, ajudat pels veterinaris clínics, repeteixen els experiments a Chartres, Toulouse, Nevers, Nîmes, Montpellier, i altres llocs. De l'estranger demanen experiments que són controlats personalment per THUILLIER: a Hongria, Suïssa, Itàlia, Bèlgica i Alemanya, on KOCH havia minimitzat el valor de la vacuna.

Els camins de PASTEUR i de KOCH foren diferents. PASTEUR descobria les primeres vacunes en animals el 1879 i el 1881, i KOCH, amb noves tècniques bacteriològiques, aïllaria el bacil de la tuberculosi el 1882 i el del còlera humà el 1883.

## EL TRIOMF DEFINITIU

A novembre del 1883 comuniquen PASTEUR i THUILLIER l'obtenció d'una altra vacuna. Aquesta contra el mal roig del bestiar porquí, que ocasionava pèrdues considerables. L'atenuació havia estat aconseguida per passades a través del conill.

Faitava l'últim esglaió per a la glòria. Feia uns anys que PASTEUR, junt amb en NOCARD i en ROUX, investigava

una perillosa malaltia: la ràbia dels gossos. De 1879 a 1881, Víctor GALTIER (1846-1908), professor de l'Escola Veterinària de Lió, comunica interessants aportacions: el conill era un excel·lent animal d'experimentació per a estudiar la ràbia. PASTEUR havia iniciat un treball molt arriscat i molt difícil: intentar atenuar la causa de la ràbia, que no era visible, no es coneixia ni era cultivable. Una vegada més va reeixir amb el més espectacular i famós dels seus descobriments: la vacuna contra la ràbia humana, aconseguir una immunitat antirràbica en l'home.

Recordarem el pensament de PASTEUR: "En la investigació no existeix la sort ni l'atzar sinó l'adequada preparació".

### PASTEUR QUASI VETERINARI

La Veterinària francesa, excepte el professor COLIN, va estar al costat dels nous conceptes científics de PASTEUR, abans del seu reconeixement mundial.

El mes d'agost del 1879, la Societat de Medicina Veterinària de Lió i del Sud-est, pren per aclamació l'acord de demanar per a PASTEUR el títol de Veterinari d'Honor. La proposta és recolzada per una trentena de societats, però el Ministre d'Agricultura i Comerç, Mr. TIRARD, ho refusa per no existir legislació sobre la concessió del títol d'honor.

La Societat Central, avui Acadèmia Nacional Veterinària de França, el va elegir el dia 6 de novembre Membre Numarari, en la secció d'afins, ingressant PASTEUR el 12 de febrer del 1880.

L'admiració de la professió tenia, entre altres, un fonament important. La

carta de PASTEUR a BOULEY, del 7 de setembre del 1877 i en relació amb la bibliografia del carboncle, acabava dient "Voldria aprendre Medicina veterinària, ja que al revisar les vostres publicacions he trobat moltes idees. Si fos jove, i fins i tot si a la meua edat em trobés físicament millor, aniria a inscriure'm com alumne a l'Escola d'Alfort". Hauria estat un precursor de TURRO.

### DOS AMICS: PASTEUR I BOULEY

La bona relació entre PASTEUR i la Veterinària es consolidà gràcies a la gran amistat amb BOULEY, president de l'Acadèmia de Medicina el 30 d'abril del 1877, quan PASTEUR aportà les proves de la teoria microbiana, i president de la de Ciències, en la sessió del 25 d'octubre del 1885, al comunicar els resultats de la vacuna antirràbica.

Segons BOULEY, des que existeix l'home, a la Medicina no s'havia produït una aportació tan important com la teoria microbiana. Quan BOULEY, el 5 de setembre del 1884 i en representació de les Acadèmies, intervé en l'Associació per l'Avanç de les Ciències, ofereix una apologia de PASTEUR i preveu la possibilitat de que la vacuna contra la ràbia animal fos adaptable per a prevenir la ràbia de l'home.

Quan la Veterinària rendeix homentatge a BOULEY, elegit president de l'Acadèmia de Ciències (el més alt honor per a un científic francès), el presideix PASTEUR. I en el banquet de cloenda del Congrés Nacional de Veterinària Sanitària (1-XI-1885), del que fou PASTEUR President d'Honor, va demanar trametre l'afecte de tots a BOULEY (aleshores

greument malalt, moriria el 30-XI-1885).

Al inaugurar-se l'Institut Pasteur, construït amb milions de francs procedents d'arreu del món a fi de crear un centre d'ensenyament, investigació i elaboració de vacunes, PASTEUR va dedicar un emocionat record als seus companys de lluita ja desapareguts, primer al seu mestre DUMAS i segon a l'amic BOULFY.

## LES VACUNES, EL GRAN AVANÇ

Poc després de l'experiment públic de Poiully-le Fort, els veterinaris clínics ompliren el laboratori de PASTEUR de demandes de mils i mils dosis de vacuna contra el carboncle. Les campanyes de vacunació, defensades de de les pàgines de les revistes professionals, varen despertar entusiasme entre els clínics i en pocs anys centenars de milers d'ovelles i bòvids varen demostrar l'eficàcia de la vacuna. El cens de bestiar es va elevar i es consolidà una de les millors riqueses del camp francès.

En l'avanç i aplicacions de la Veterinària, les vacunes passaren a ser el mitjà d'elecció per a la pràctica de la medicina preventiva, la bacteriologia esdevingué una de les ciències i tècniques favorites, els nous coneixements etiològics van donar base a una inspecció científica dels aliments d'origen animal (amb el llibre de GALTIER, 1885, professor de l'Escola de Lió), i la pasteurització va permetre una òptima conservació de la llet, derivats i altres nodriments.

## LA VIDA S'ACABA

Entretant, PASTEUR havia estat elegit membre de l'Acadèmia de Medicina

(1873), membre de l'Acadèmia Francesa (1881), rebia la Gran Creu de La Legió d'Honor (1881), la seva fama esdevenia mundial amb el descobriment de la vacuna antirràbica humana (1885), recaigué de l'atac d'hemiplegia (1886), inaugurà l'Institut que perpetuava el seu nom (1888), deixà la Sorbona (1889), i ja malalt, passà l'últim estiu a Arbois (1894), on retornava feliç cada any.

A l'estiu del 1895 no li és possible fer el llarg desplaçament i es queda a Villeneuve l'Étang, prop de París, on es dedica des de fa deu anys a les investigacions sobre la ràbia. Allà, entre els arbres, la calma i l'encant d'un gran parc, s'havia fet construir un modest apartament on recuperar la salut. L'última setmana de setembre ja no pot aixecar-se i a la tarda del dia 28, als 73 anys, va morir, amb una mà entre les de la seva esposa i l'altra agafant un crucifix.

PASTEUR fou un fervent catòlic, íntegre, de conducta modèlica, enamorat de la família. En l'homenatge que li dedicà Arbois, havia comentat: "Creure que la mort és la fi de tot, com diuen els materialistes, és insultar el cor humà". També en el discurs d'ingrés a l'Acadèmia de França va fer una clara professió de la seva fe.

Va morir amb gran senzillesa, humil, un lluitador incansable, investigador extraordinari i triomfador de la ciència. Gràcies al seu geni creador i als seus treballs en equip, sobre la patologia animal i amb la col·laboració veterinària, va donar a la humanitat lo que havia desitjat apassionadament: la possibilitat de més salut i més confiança en una millor qualitat de vida. Memòria eterna a Louis PASTEUR.

# DIOXINAS: PERSPECTIVA ACTUAL DE SU TOXICIDAD. ¿QUÉ SABEMOS Y QUÉ NECESITAMOS SABER?

Josep L. Domingo (\*), Jacint Corbella (\*\*).

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

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

## INTRODUCCIÓN

Para la opinión pública en general, y para parte de la publicada, las dioxinas y dibenzofuranos policlorados, habitualmente englobados bajo el epígrafe genérico de "dioxinas", constituyen el arquetipo de sustancias químicas que en poco tiempo son capaces de provocar problemas toxicológicos de enorme gravedad tales como cáncer o efectos teratogénicos. Este temor nació probablemente con el empleo del denominado "gas naranja" durante la guerra del Vietnam, y continuó afianzándose con una serie de graves episodios medioambientales ocurridos durante las últimas décadas: Seveso (Italia), Times Beach (MO, USA), etc., así como tras las polémicas que frecuentemente acompañan a la instalación de nuevas plantas incineradoras de residuos municipales, industriales o sanitarios.

Esos temores de la población, han generado a su vez una contrareacción por parte de algunos organismos reguladores y también de algunos miembros de la comunidad científica. Así por ejemplo, se ha afirmado que en humanos el único riesgo claramente estable-

cido de la exposición a dioxinas, es la posible aparición de un problema cutáneo, el cloracné; mientras que otros califican la actitud absolutamente negativa frente a estos compuestos como de auténtica "fobia química", un miedo totalmente irracional hacia determinados productos químicos (fomentado por actitudes y comentarios en ocasiones sin demasiado rigor científico. Posiblemente, lo más aproximado a la realidad sería suponer que los temores no son del todo infundados, ya que los riesgos medioambientales que de la exposición a dioxinas pueden derivarse son probablemente más serios de lo que inicialmente se había supuesto (Webster y Commoner, 1994).

## ¿QUÉ SABEMOS ACTUALMENTE ACERCA DE LAS DIOXINAS?

### *Características químicas*

Aunque el término dioxina es el habitualmente utilizado no sólo por la población en general sino también por la propia comunidad científica, no se corresponde con un nombre químico es-

pecífico. El nombre dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDDs) responde en realidad a un conjunto de 75 diferentes congéneres (formas químicas), entre los que figura el más representativo y mejor estudiado desde un punto de vista toxicológico, la 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2, 3, 7, 8-TCDD o simplemente TCDD). La TCDD es el miembro más tóxico de una clase de sustancias aromáticas halogenadas que además de las dibenzo-p-dioxinas policloradas incluyen también las dioxinas polibromadas (PBDDs), los dibenzofuranos policlorados (PCDFs), los bifenilos policlorados (PCBs), así como naftalenos, y azo- y azoxibencenos (Figura 1); cuyas toxicidades pueden ser expresadas como fracciones equivalentes relativas a la to-

xicidad correspondiente a la TCDD (Jones, 1995).

Este conjunto de sustancias denominadas "tipo dioxina" (dioxin-like) ejercen su acción tóxica a través de la interacción con una proteína intracelular específica: el receptor Ah (Birnbaum, 1994; Unkila et al. 1995). El enlace con este receptor es necesario, aunque no suficiente, para desencadenar la cadena de acontecimientos que conducen a las diversas respuestas tóxicas: inducción enzimática, inmunotoxicidad, efectos adversos sobre la reproducción, y sobre el sistema endocrino, toxicidad embriofetal y durante el desarrollo, cloracné, promoción de tumores, etc. Algunas de las respuestas parecen ser lineales a dosis bajas, siendo las más sensibles la inmunotoxicidad y los trastornos sobre la reproducción. De hecho, las dioxinas y compuestos relacionados parecen actuar de forma análoga a la acción de las hormonas, provocando el inicio de una cascada de sucesos dependiente del medio ambiente celular y tisular (Birnbaum, 1994).

La mayor parte de especies animales responden de forma similar frente a la exposición a dioxinas y compuestos "tipo dioxina". Para aquellos efectos de los que se dispone de datos procedentes tanto de la experimentación animal como de la exposición en humanos, la sensibilidad parece ser análoga (Safe, 1994). Entre estos efectos destacan la inducción enzimática, la inmunotoxicidad, la toxicidad durante el desarrollo, e hipotéticamente el cáncer, aunque la evidencia de este último en humanos es especialmente controvertida y de ella se hablará más adelante.

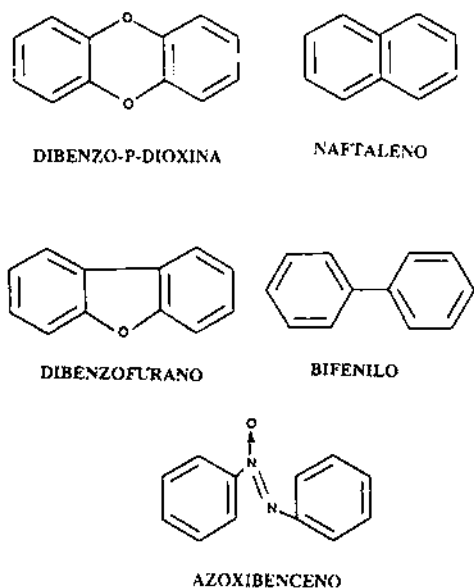


Figura 1  
Estructuras aromáticas básicas que pueden por cloración lateral convertirse en estereoisómeros de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD).

### **Factores de equivalencia tóxica (TEF) y Equivalentes tóxicos (TEq)**

Los 75 diferentes congéneres de las dioxinas anteriormente mencionados se deben al distinto número y/o disposición de los átomos de cloro en el anillo aromático. El número de átomos de cloro oscila entre uno (monoclorodibenzo-p-dioxinas, MCDD) y ocho (octaclorodibenzo-p-dioxinas, OCDD). Aquellos congéneres que poseen el mismo número de átomos de cloro en la molécula (1 a 8), son isómeros de posición, de los cuales los tetra-TCDD poseen 22, los tri y penta 14, los di y hexa 10, los mono y hepta 2, y tan solo 1 los octa. Estos grupos de isómeros se denominan también homólogos. Por su parte, los dibenzofuranos policlorados (PCDFs), los cuales tienen menos posiciones de simetría que las PCDDs, poseen un total de 135 congéneres.

Son precisamente el número y la disposición de los sustituyentes cloro en las moléculas de PCDD/PCDFs los que determinan la toxicidad de sus diversos congéneres. La toxicidad individual abarca factores relativos de hasta 1000; lo cual obviamente complica la evaluación del riesgo de exposición medioambiental a estos compuestos, ya que por lo general se hallan formando mezclas complejas. En este sentido, a fin de simplificar esta tarea evaluadora, se definió el concepto de factor de equivalencia tóxica (TEF) para cada uno de los congéneres que configuran las mezclas. El concepto de TEF, el cual se desarrolló durante la década de los 80, proporciona un método relativamente simple de evaluar la toxicidad de mezclas complejas (Kutz et al., 1990). La

Environmental Protection Agency (EPA, USA) lo catalogó como útil para la estimación de la toxicidad de mezclas de PCDDs y PCDFs. En realidad, los TEF son una medida de la toxicidad relativa de cada congener con respecto a la TCDD, producto al que se le asigna un TEF igual a 1.0. Para los siete congéneres más tóxicos de las dioxinas y para los diez más tóxicos de los dibenzofuranos, los valores de los TEF oscilan entre 0.5 (1, 2, 3, 7, 8-pentaclorodibenzo-p-dioxina y 1,2,3,7,8-pentaclorodibenzofurano) y 0.001 (octaclorodibenzo-p-dioxina y octaclorodibenzofurano). Las restantes 193 dioxinas y dibenzofuranos son menos tóxicos, y se estima que comparativamente su contribución a la toxicidad de una mezcla compleja es baja, asignándoseles un TEF = 0 (Fiedler y Hutzinger, 1990; Safe, 1990; DOCE 1994).

Si se dispone de datos precisos sobre cada congener específico, se puede calcular el denominado factor equivalente tóxico (TEq, o 2,3,7,8-TCDD equivalente tóxico). Para ello, basta multiplicar la concentración de cada compuesto individual en la mezcla por su correspondiente TEF, sumándose a continuación los resultados para obtener el TEq global. Pese a la sencillez de este indicador, algunos investigadores cuestionan su utilización, ya que según ellos la aproximación que supone el uso de los TEF requiere una serie de prerequisites que deben cumplirse para que éstos puedan ser empleados. Estos prerequisites son los siguientes: 1) la acción de los congéneres debe ser estrictamente aditiva para el rango de concentraciones evaluadas; 2) las curvas

dosis-respuesta para los diversos congéneres deben correr paralelamente; 3) las manifestaciones organotrópicas de todos los congéneres deben ser idénticas; 4) las curvas dosis-respuestas para los diversos indicadores toxicológicos deben ser paralelas; 5) para extrapolar entre especies, la cinética de los congéneres debe ser idéntica; 6) con respecto a la evaluación del riesgo en humanos, las manifestaciones tóxicas o biológicas para las concentraciones más bajas deben ser de especial interés, mientras que las  $DL_{50}$  y los efectos inducidos en animales de laboratorio, por tratarse de exposiciones altamente tóxicas, son de menor importancia (Kimbrough, 1995). Para las PCDDs y PCDFs, estos requisitos o no se cumplen totalmente o bien no se dispone de la suficiente información al respecto; por lo que su utilidad ha sido cuestionada (Kimbrough, 1995; Pohl y Holler, 1995). Sin embargo, tanto la comunidad científica internacional como los organismos reguladores siguen haciendo uso de los TEF y TEQ (Dickson y Buzik, 1993; DOCE, 1994), aunque éstos parámetros no permiten predecir las toxicidades agudas de las mezclas de dioxinas (Pohjanvirta et al., 1995).

### **Fuentes y concentraciones medioambientales**

Con la excepción de aquellas pequeñísimas cantidades de dioxinas que son destinadas a la investigación y a la elaboración de patrones analíticos, no se conoce ningún otro tipo de potencial aplicación de estos compuestos; los cuales se forman en cantidades traza como subproductos de diversos proce-

dos industriales y tras la combustión incompleta de mezclas que contienen compuestos orgánicos y átomos de cloro (Meharg y Osborn, 1995). De hecho, la acumulación medioambiental de dioxinas se halla estrechamente ligada a la actividad industrial en el sentido más amplio del término (Jones et al., 1993).

El inventario global de emisiones llevado a cabo en los últimos años en países de nuestro entorno más inmediato (Alemania, Reino Unido, Holanda, Suecia, etc.) indica que la incineración de residuos (municipales, sanitarios, industriales, y peligrosos) y el procesamiento de metales, son hoy en día las mayores fuentes de emisión de dioxinas (Fiedler y Hutzinger, 1990; Harrad y Jones, 1992). La tabla 1 presenta un cuadro-resumen de esta fuentes.

Las aguas y suelos constituyen también un reservorio importante de PCDDs y PCDFs. Así pues, aparte de la emisión atmosférica directa, la evaporación de estos productos desde aguas y suelos supone una fuente adicional de contaminación medioambiental (Pohl et al., 1995). Las dioxinas pueden ser transportadas largas distancias por la acción del viento, con lo que circunstancialmente pueden darse niveles de "fondo" (background) distintos de cero en áreas alejadas de las fuentes originales de emisión. Por otra parte, la eliminación atmosférica de las dioxinas puede tener lugar mediante la lluvia o la simple acción de la humedad, depositándose en suelos, aguas y superficies de vegetales; atribuyéndose a suelos y sedimentos el papel de sumidero más significativo para estas sustancias (Clarke et al., 1994; Vartiainen et al., 1995).

La deposición, tanto de partículas co-

---

**Taula 1. Principales fuentes de dioxinas**

---

**Fuentes industriales**

- Procesos industriales químicos diversos
- Industria papelera
- Procesos metalúrgicos
- Procesos de reactivación de carbón granular
- Limpieza en seco

**Procesos de combustión**

*Fuentes estacionarias*

- Incineración de residuos municipales
- Incineración de residuos peligrosos
- Incineración de residuos sanitarios
- Combustión de fangos de agua residuales
- Reciclado de residuos metálicos

*Fuentes difusas*

- Automóviles
- Calefacciones domésticas
- Incendios forestales, humo de cigarrillos

*Fuentes accidentales*

- Incendios de PCBs
- Incendios de PVC

**Otras fuentes secundarias**

---

mo de los propios vapores, en plantas y vegetales, proporciona una entrada muy importante en la cadena alimentaria terrestre (Harrad y Jones, 1992; Rappe, 1992). A este respecto, la exposición humana a través de la leche o carne de res puede en algunos casos ser superior en cientos e incluso miles de veces a la procedente de la inhalación directa de dioxinas (Lorber et al., 1994), por lo que la dieta se convierte en una cuestión esencial a efectos de la evaluación del riesgo de la exposición a estos compuestos (Startin, 1994; Fries, 1995). Da-

do que PCDDs y PCDFs son sustancias lipofílicas, pueden ser acumuladas en tejido adiposo, leche, y en mucha menor medida en hígado, sangre, músculo y riñones. Aquellos congéneres que responden al modelo de sustitución clorada 2,3,7,8-son metabolizados lentamente, por lo que persisten en el organismo durante considerables periodos de tiempo (Schechter, 1994; Sonawane, 1995).

Por otra parte, la biodegradación de las dioxinas es considerada negligible, como también lo es la degradación química vía hidrólisis y la oxidación en

suelos y en medio acuoso. Concretamente, la vida media de la TCDD puede ser superior a una década en suelos y probablemente aún mayor en sedimentos. Por ello, estos medios constituyen el "reservorio" al que anteriormente se ha hecho referencia, conduciendo a su vez a recontaminación de otros medios.

Las dioxinas parecen ser relativamente ubicuas en suelos aunque a muy bajos niveles. Así, diversos estudios han cifrado como valores medios concentraciones entre 2000 y 4000 ppt (ng/kg), aunque el rango sería extraordinariamente variable (0-16000 ppt). En aguas superficiales las concentraciones son por lo general muy bajas, dada precisamente su baja solubilidad acuosa y la muy alta afinidad de las dioxinas por los sedimentos y materiales en suspensión. Por último, en aire las concentraciones son habitualmente también muy bajas (Zook y Rappe, 1994).

### **Toxicidad**

La experimentación animal parece indicar que los efectos tóxicos de las dioxinas son independientes de la vía de exposición (oral, parenteral, cutánea) y del tipo de exposición (aguda o prolongada). No obstante, el grado de toxicidad depende del contenido global en el organismo. En consecuencia, dado que en el hombre la vida media de la TCDD es de unos 5-10 años, una dosis o exposición única a TCDD, supondrá por su acumulación una fuente de exposición durante un largo periodo de tiempo.

Los signos y síntomas agudos y subagudos más representativos en humanos

son: a) cutáneos (cloracné, hiperqueratosis, hiperpigmentación); b) sistémicos (anorexia y pérdida de peso, ligera fibrosis hepática, incremento de los valores de las transaminasas en suero, problemas digestivos, dolores musculares y en articulaciones, pielonefritis, cistitis, hemorrágica, porfiria, etc.); c) neurológicos y psíquicos (disfunción sexual, problemas visuales, pérdida de memoria, neuritis, pérdida de audición, olfato y sensación táctil, depresión, irritabilidad, trastornos del sueño, etc.), y d) inespecíficos (irritación ocular, conjuntivitis). Entre este conjunto de reacciones adversas destaca el cloracné; el cual, tal y como ha sido comentado al principio, es para algunos el único efecto adverso claramente atribuible a la acción directa de las dioxinas. No obstante, la exposición ocupacional a TCDD ha permitido también identificar claramente trastornos en el sueño, problemas de personalidad, disminución de la libido, dificultades de concentración, y depresión (Klawans, 1987; Barbieri et al., 1988; Skene et al., 1989; Dickson y Buzik, 1993). Sin embargo, los efectos tóxicos más notables son los siguientes:

1) Anorexia y reducción intensa de la masa muscular y del tejido adiposo ("wasting syndrome") en animales (Tuomisto et al., 1995). Letalidad en determinados casos.

2) Atrofia tímica, caracterizada por la reducción de linfocitos en la corteza del timo; lo cual, en animales en fase de desarrollo se asocia con inmunosupresión (De Heer et al., 1995). En un reciente estudio, se ha podido observar en ratones expuestos a una dosis única

de TCDD un incremento significativo en la letalidad del virus influenza (Burlison et al., 1996). Este hallazgo, el cual es una clara consecuencia negativa de la exposición a TCDD, es uno de los efectos adversos más sensibles de las dioxinas descritos hasta el momento.

3) Hepatotoxicidad, que ha sido observada en varias especies. Las actividades de la SGOT y la SGPT aparecen incrementadas, hecho también descrito en humanos expuestos a niveles elevados de dioxinas, inmediatamente después de la exposición.

4) Inmunotoxicidad, que se manifiesta independientemente de la especie, aunque los datos existentes no son lo bastante claros para determinar si las dioxinas son, en humanos, inmunosupresoras o inmunoactivadoras. Los resultados de un reciente estudio sugieren que la exposición a niveles de "fondo" (background) afecta al sistema inmunológico fetal y neonatal (Weisglas-Kuperus et al., 1995).

5) Toxicidad reproductiva. La TCDD reduce en diversas especies animales la fertilidad, el tamaño de las camadas, y los pesos uterinos; y en algunas altera también la función ovárica e inhibe la acción de los estrógenos. Por su parte, estudios epidemiológicos sugieren que el hombre es más sensible que los roedores a los efectos antiandrogénicos de las dioxinas. Así, se ha observado, en varones expuestos a esas sustancias, una correlación entre los niveles de exposición y el descenso experimentado en los niveles de testosterona y el incremento de la FSH y la LH (Gray y Ostby, 1995; Li et al., 1995; White et al., 1995).

6) Toxicidad embriofetal y durante el

desarrollo, la cual está bien establecida en animales (Abbott et al., 1994; Huuskunen et al., 1994), siendo los ratones la especie más sensible a la acción teratogénica de las dioxinas, que sin embargo no parecen producir toxicidad materna y/o fetal en esa especie. La caracterización en humanos resulta difícil ya que los datos disponibles corresponden a mezclas que contienen también otros compuestos como los PCBs (Guo et al., 1995).

7) Carcinogénesis. La TCDD es un potente agente cancerígeno en rata, ratón y hamster, como se ha demostrado en numerosos estudios. Hasta hoy, los intentos de estimar el riesgo cancerígeno de la TCDD en humanos no han permitido obtener resultados concluyentes. Con todo, la IARC (International Agency for Research in Cancer) ha clasificado a la TCDD como un posible agente cancerígeno para el hombre, basándose en la "suficiente evidencia de la carcinogenicidad en animales". Asimismo, recientes estudios epidemiológicos apuntan en la misma dirección (Fingerhult et al., 1991; Johnson, 1993; De Vito et al., 1995; Kogevinas et al., 1995).

8) Mutagénesis. Los diversos estudios llevados a cabo muestran resultados tanto positivos como negativos. No obstante, los resultados parecen sustentar que la TCDD no es genotóxica y que las dioxinas en general no serían consideradas como agentes directamente mutagénicos.

## ¿QUÉ NECESITAMOS SABER?

Actualmente, sigue abierto el debate

sobre si pequeñas cantidades de TCDD u otros PCDD/PCDF's suponen algún riesgo toxicológico significativo en humanos. Sin embargo, e independientemente de ese debate, de acuerdo con los resultados de la experimentación animal parece totalmente prudente limitar al máximo el riesgo de exposición.

La USEPA ha procedido recientemente a una reevaluación de los potenciales efectos adversos de las dioxinas (EPA, 1995). Tras tres años de trabajo, los expertos han alcanzado las siguientes conclusiones:

- Basándose en los datos científicos existentes, habría que calificar a las dioxinas y compuestos relacionados como potentes tóxicos en animales, con capacidad para producir un amplio espectro de efectos adversos. Algunos de estos podrían aparecer en humanos a niveles de exposición muy bajos.

- La presencia de dioxinas en el medio ambiente se da esencialmente como resultado de actividades antropogénicas. Diversas investigaciones con sedimentos (cores) procedentes de lagos ubicados en las proximidades de centros industriales de los EEUU, han mostrado que los niveles de dioxinas eran relativamente bajos hasta los años 20, con incrementos continuos hasta la década de los 70, cuando se produce de nuevo un descenso, tendencia probablemente relacionada con la producción de clorofenol.

En cualquier caso, las fuentes principales de emisión medioambiental de dioxinas las constituirán los cuatro grupos siguientes: procesos industriales, fabricación y procesamiento de determinados productos químicos, procesos de

combustión e incineración, y las fuentes de reserva (suelos y sedimentos).

- Se acepta la hipótesis de que el mecanismo primario por el cual las dioxinas pasan a la cadena alimentaria terrestre es vía deposición atmosférica, la cual se produce directamente sobre la superficie de las plantas vegetales o sobre el suelo. La vía principal de exposición humana se produce a través de la ingesta de alimentos, aunque estos generalmente presentan un contenido relativamente bajo en dioxinas. Diversos estudios han llegado a la conclusión que más del 90% de la exposición diaria a PCDD/PCDFs se produce por medio de la alimentación; siendo la leche y los productos lácteos, las carnes y los pescados aquellos productos que aportarían las cantidades más importantes.

- Han sido identificadas y descritas una serie de etapas biológicas comunes, las cuales son necesarias para la mayor parte (si no todo) de los efectos nocivos de las dioxinas en mamíferos, incluido el hombre. El primer paso, necesario pero no suficiente, para que aparezcan los efectos tóxicos, es el enlace al receptor proteico Ah.

- Existen notables evidencias, basadas en la información disponible, que sostienen la hipótesis de que es probable que el hombre responda a la exposición a dioxinas con una amplia gama de efectos tóxicos, siempre que la exposición sea lo bastante elevada.

- Utilizando el concepto de "fondo" (background) para definir los valores observados en aquellos individuos no expuestos directamente a ninguna fuente productora de dioxinas, los niveles medios de esa población estarían

comprendidos entre 40 y 60 pg TEq/g lípido (40-60 ppt), incluyendo PCDDs, PCDFs. y PCBs. No obstante, el 10% de la población puede tener niveles medios hasta tres veces más elevados.

- Se ha considerado que el margen existente entre los niveles de "fondo", y aquellos para los que se detectan efectos adversos en humanos, es en términos de TEq, notablemente más pequeño que el que había sido estimado con anterioridad.

- Se considera probable que las dioxinas pueden ser potenciales agentes cancerígenos en humanos. Las conclusiones de la EPA pese al indudable prestigio de esa Agencia, no son aceptadas con unanimidad. Así, el Environ Expert Panel on Dioxin Risk Characterization reunido por la American Forest and Paper Association (AF&PA, USA), ha puesto en tela de juicio algunas de las conclusiones de la EPA (EDRCEP, 1995).

El panel de expertos (AF&PA) considera que el uso del concepto "contenido total" de dioxinas en el organismo, utilizado como una medida de la exposición por la EPA, puede resultar erróneo o al menos engañoso. El panel considera que la administración aguda producirá unos picos de concentración más elevados en suero y órganos blancos que la administración de la misma dosis total repartida en pequeñas cantidades diarias, debido a que el tejido adiposo, lugar principal de acumulación de las dioxinas, equilibra lentamente el contenido de éstas en el organismo.

Por otra parte, el panel considera también que al usar los TEF no se ha previsto la acción antagonista que se da entre algunos PCBs, y que por tanto los

valores de los TEq en los que estos participen serán erróneos, al estimar solamente efectos aditivos. El panel destaca asimismo las posibles contradicciones existentes entre los resultados de experimentación animal y algunos estudios epidemiológicos por lo que a los potenciales efectos carcinogénicos de las dioxinas se refiere. Estos expertos, subrayan también la falta de evidencias concluyentes para aseverar que la población general está sometida a riesgos reproductivos, embriofetales, inmunológicos, o endocrinos a los niveles de dioxinas propios (o cercanos) detectados en el organismo.

## CONCLUSIONES

A raíz de lo comentado, y como conclusión general, parece claro que se necesita disponer de información adicional que permita establecer claramente si los niveles de dioxinas que se detectan en nuestro organismo, o bien concentraciones próximas a esos niveles, pueden suponer ya de por sí un determinado riesgo frente a los potenciales efectos adversos de estos compuestos. Mientras no se disponga de esta información, la controversia, muchas veces interesada, continuará. En cualquier caso, y como simple medida preventiva, resulta evidente la necesidad de minimizar la exposición humana a dioxinas y compuestos relacionados, teniendo en cuenta que buena parte de los efectos tóxicos más notorios de estos productos, tales como los cancerígenos, reproductivos y teratogénicos, así como los inmunológicos, que son ya bien conocidos en animales de laboratorio, se deben fundamentalmente a exposición prolongada o crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbot BD, Perdew GH, Birnbaum LS. Ah receptor in embryonic mouse palate and effects of TCDD on receptor expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 126:16-25, 1994.
2. Barbieri S, Pirovano C, Scarlato G, et al. Long-term effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the peripheral nervous system. *Neuroepidemiology* 7:29-37, 1988.
3. Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl 9): 157-167, 1994.
4. Bureson GR, Lebec H, Yang YG, et al. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fundam Appl Toxicol* 29:40-47, 1996.
5. Clarke AN, Megehee MM, Lowe DL, Clarke JH. A review of polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated dibenzodioxins in sediments in the United States and international waterways. *Hazard Waste Hazard Materials* 11:253-275, 1994.
6. De Heer C, Schuurman HJ, Liem AKD, et al. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) to the human thymus after implantation in SCID mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 134:296-304, 1995.
7. De Vito MJ, Birnbaum LS, Farland WH, Gasiewicz TA. Comparisons of estimated human body burdens of dioxinlike chemicals and TCDD body burdens in experimentally exposed animals. *Environ Health Perspect* 103:820-831, 1995.
8. Dickson LC, Buzik SC. Health risks of "dioxins": a review of environmental and toxicological considerations. *Vet Hum Toxicol* 35:68-77 1993.
9. DOCE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, Posición Común N<sup>o</sup> 26/94 relativa a la incineración de residuos peligrosos, N.º C232:35-50, 1994.
10. EPA. US Environmental Protection Agency. Dioxins risk: are we sure yet? *Environ Sci Technol* 29: 24A-28A, 1995.
11. EDRCEP. Environ Dioxin Risk Characterization Expert Panel (AF&PA). EPA assessment not justified. *Environ Sci Technol* 29: 31A-32A, 1995.
12. Fiedler H, Hutzinger O. Dioxins: sources of environmental load and human exposure. *Toxicol Environ Chem* 29: 157-234, 1990.
13. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 324:212-218, 1991.
14. Fries GF. Transport to organic environmental contaminants to animal products. *Rev Environ Contam Toxicol* 141:71-109, 1995.
15. Gray LR Jr, Ostby JS. *In utero* 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 133:285-294, 1995.

16. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC. Growth abnormalities in the population exposed *in utero* and early postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Health Perspect* 103 (Supp 6):117-122, 1995.
17. Harrad SJ, Jones KC. A source inventory and budget for chlorinated dioxins and furans in the United Kingdom environment. *Sci Total Environ* 126:89-107, 1992.
18. Huuskonen H, Unkila M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. Developmental toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the most TCDD-resistant and -susceptible rat strains. *Toxicol Appl Pharmacol* 124:174-180, 1994.
19. Johnson ES. Important aspects of the evidence for TCDD carcinogenicity in man. *Environ Health Perspect* 99:383-390, 1993.
20. Jones PH, De Gerlache J, Martí E, et al., The global exposure of man to dioxins: a perspective on industrial waste incineration. *Chemosphere* 26:1491-1497, 1993.
21. Jones TD. Toxicological potency of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin relative to 100 other compounds: a relative potency analysis of *in vitro* and *in vivo* test data. *Arch Environ Contam Toxicol* 29:77-85, 1995.
22. Kimbrough RD. Polychlorinated byphenils (PCBs) and human health: An update. *Crit Rev Toxicol* 25:133-163, 1995.
23. Klawans HL. Dystonia and tremor following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Movement Disorders* 2:255-261, 1987.
24. Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelham R, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 6:396-402, 1995.
25. Kutz FW, Barnes DG, Bottimore DP, et al. The international toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. *Chemosphere* 20:751-757, 1990.
26. Li X, Johnson DC, Rozman KK. Reproductive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female rats: ovulation, hormonal regulation, and possible mechanism(s). *Toxicol Appl Pharmacol* 133:321-327, 1995.
27. Lorber M, Cleverly D, Schaum J, et al. Development and validation of an air-to-beef food chain model for dioxine-like compounds. *Sci Total Environ* 156:39-65, 1994.
28. Meharg AA, Osborn D. Dioxins released from chemical accidents. *Nature* 375:353-354, 1995.
29. Pohjanvirta R, Unkila M, Linden J, et al. Toxic equivalency factors do not predict the acute toxicities of dioxins in rats. *Eur J Pharmacol* 293:341-353, 1995.
30. Pohl H, Holler J. Halogenated aromatic hydrocarbons and toxicity equivalency factors (TEFs) from the public health assessment perspective. *Chemosphere* 31:2547-2559, 1995.
31. Pohl H, DeRosa C, Holler J. Public health assessment for dioxins exposure from soil. *Chemosphere* 31:2437-2454, 1995.

32. Rappe C. Sources of PCDDs and PCDFs. Introduction, reactions, levels, patterns, profiles and trends. *Chemosphere* 25:41-44, 1992.
33. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 21:51-88, 1990.
34. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 24:87-149, 1994.
35. Schechter A. Exposure assessment: measurement of dioxins and related chemicals in human tissues. En: *Dioxins and Health*, Schechter A (ed), Plenum Press, New York, pp 449-486, 1994.
36. Skene SA, Dewherst IC, Greeberg M. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans: The risks to human health. A review. *Human Toxicol* 8:173-203, 1989.
37. Sonawane BR. Chemical contaminants in human milk: an overview. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 6):197-205, 1995.
38. Startin JR. Dioxins in food. En: *Dioxins and Health*, Schechter A (ed), Plenum Press, New York, pp 115-138, 1994.
39. Tuomisto JT, Pohjanvirta R, Unkila M, Tuomisto J. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced anorexia and wasting syndrome in rats: aggravation after ventromedial hypothalamic lesion. *Eur J Pharmacol* 293:309-317, 1995.
40. Unkila M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. Biochemical effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds on the central nervous system. *Int J Biochem Cell Biol* 27:443-455, 1995.
41. Vartiainen I, Lampi P, Tolonen K, Tuomisto J. Polychlorodibenzo-p-dioxin and polychlorodibenzofuran concentrations in lake sediments and fish after a ground water pollution with chlorophenols. *Chemosphere* 30:1439-1451, 1995.
42. Webster T, Commoner B. Overview: the dioxin debate. En: *Dioxins and Health*, Schechter A (ed), Plenum Press, New York, pp. 1-50, 1994.
43. Weisglass-Kuperus N, Sas TCJ, Koopman-Esseboom C, et al. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in dutch infants. *Pediatr Res* 38:404-410, 1995.
44. White TEK, Rucci G, Liu Z, Gasiewicz TA. Weanling female Sprague-Dawley rats are not sensitive to the antiestrogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Appl Pharmacol* 133:313-320, 1995.
45. Zook DR, Rappe C. Environmental sources, and fate of polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans, and related organochlorines. En: *Dioxins and Health*, Schechter A (ed), Plenum Press, New York, pp 109-113, 1994.

## ORIGINALS

# NUEVOS ASPECTOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA: MECANISMOS ACTIVOS DE LA RED TRABECULAR Y DEL CANAL DE SCHLEMM EN LA EVACUACIÓN DE HUMOR ACUOSO

Arcadi Gual y Xavier Gasull

Laboratori de Neurofisiologia i Biomembranes. Facultat de Medicina-Fundació CLÍNIC. Universitat de Barcelona. Avda. Diagonal 643. 08028 Barcelona.

*Agradecimientos*

*Este trabajo ha sido subvencionado en parte por el proyecto 94/1180 del FISs.*

### **RESUMEN**

*La red trabecular y el Canal de Schlemm son estructuras determinantes de la dinámica de humor acuoso y por lo tanto de la presión intraocular. El tratamiento farmacológico del glaucoma incide tanto en la disminución de la producción de humor acuoso como en el aumento de su evacuación. Profundizar en el estudio de los mecanismos fisiológicos que regulan la evacuación del humor acuoso a través de las vías convencionales permitirá investigar y aplicar nuevos fármacos en el tratamiento del glaucoma. Se ha demostrado que el modelo de perfusión del segmento anterior ocular de ojo bovino in vitro permite estudiar de forma específica la actividad funcional de las estructuras relacionadas con la evacuación del humor acuoso. Diversos estudios han implicado el sistema nervioso simpático en la regulación de la evacuación del humor acuoso. Todavía hoy se desconoce el mecanismo de acción de algunos neurotransmisores y/o fármacos que modifican la evacuación del humor acuoso. Un ejemplo característico de éstos es la epinefrina (EPI) que aumenta la evacuación del humor acuoso. Los resultados del presente trabajo muestran como, efectivamente, la EPI incrementa la facilidad de evacuación (C). Para estudiar si el efecto de la epinefrina es mediado a través de receptores  $\alpha$  o  $\beta$  se evaluó la acción de un  $\alpha$ -agonista, la metoxamina (METX), al añadirlo al medio de perfusión. La METX indujo un aumento de la C mayor del que indujo la propia EPI. Además, como se ha postulado que el efecto de la EPI es mediado a través de prostaglandinas, se estudió la acción de la indometacina (como inhibidor de la ciclooxigenasa) sobre los efectos de la EPI y la METX sobre la C. La indometacina por si sola no modificó la C mientras que los efectos inducidos por EPI y METX se bloquearon en presencia de indometacina.*

Asimismo, la fentolamina bloqueó tanto los efectos de EPI como de la METX. Finalmente se estudió la participación del AMPc como segundo mensajero en las estructuras celulares de evacuación del humor acuoso. Con este propósito se incrementó la concentración de AMPc intracelular con forskolina, dibutilil-AMPc o IBMX; todas estas drogas incrementaron la C. Los resultados presentados muestran, en su conjunto, la participación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos en la regulación de la evacuación del humor acuoso en la red trabecular y el Canal de Schlemm bovinos, y muestran que tanto el AMPc como las prostaglandinas participan como segundos o terceros mensajeros en este proceso.

### **ABSTRACT**

The trabecular meshwork and Schlemm's canal are substantial elements in aqueous humor dynamics and therefore in the final intraocular pressure. Pharmacological treatment of glaucoma is focused both to reduce aqueous humor production (inflow) as well as to increase its elimination (outflow). To study in depth the physiological mechanisms that control aqueous humor outflow through conventional pathways will allow to study drugs for glaucoma treatment. The perfusion of bovine eye anterior segment *in vitro* permits to study specifically the functional activity of outflow structures. Different studies have implicated the sympathetic nervous systems in the aqueous humor outflow regulation. The action mechanism of some neurotransmitters or drugs that modify outflow are still unknown. A characteristic example is epinephrine (EPI) that increases outflow facility (C). To study if EPI's effect is mediated by  $\alpha$  or  $\beta$  adrenoceptors, we tested an  $\alpha$ -agonist, methoxamine (METX). When METX was added to the perfusion medium, it induced a higher increase on C than the one induced by EPI. Moreover, as EPI's effect could be mediated by prostaglandins, we tested the effect of indomethacin (a cyclooxygenase inhibitor) on the effect of EPI and METX on C. While indomethacin alone did not modify C, the presence of this drug blocked the effects induced by EPI and METX. Phentolamine, also blocked the effects induced by EPI and METX. Finally, the participation of cAMP as a second messenger on outflow structures was studied. The intracellular concentration of cAMP was increased using forskolin, dibutyl-cAMP or IBMX; all these drugs increased C. The present results show the participation of  $\alpha$ -adrenoceptor on aqueous humor outflow regulation in bovine trabecular meshwork and Schlemm's canal. Moreover, it seems that cAMP and prostaglandins have a role as second or third messengers in this process.

## INTRODUCCIÓN

El humor acuoso baña y ocupa las dos cámaras oculares, la posterior y la anterior; la secreción del humor acuoso tiene lugar fundamentalmente en los procesos ciliares situados en la cámara posterior y es drenado continuamente en el ángulo iridocorneal de la cámara anterior, el denominado ángulo ciliar. El equilibrio entre la producción y la evacuación de humor acuoso determina no solo la presión en estas cámaras sino la presión intraocular (IOP). Los valores fisiológicos de la IOP en el hombre oscilan alrededor de los 15 mmHg (Goldmann, 1955, mediante tonometría de apianación). Cuando se altera el equilibrio de los procesos determinantes de la IOP (la secreción y la evacuación), se produce un aumento de presión en el globo ocular. Este aumento de la IOP compromete el flujo sanguíneo intraocular y en consecuencia altera la fisiología ocular. Los diversos procesos patológicos que cursan con el signo común de una IOP elevada constituyen la entidad nosológica denominada glaucoma.

El abordaje terapéutico del glaucoma comprende la utilización de métodos farmacológicos y/o quirúrgicos, según el tipo de glaucoma (primario o secundario; de ángulo abierto o cerrado, etc...) y según el grado de evolución del mismo. Los métodos farmacológicos actúan básicamente sobre dos puntos clave (Fig. 1): sobre los procesos ciliares, donde se produce el humor acuoso (*inflow*), y sobre la red trabecular-canal de Schlemm, donde se elimina el humor acuoso (*outflow*). Uno de

los mecanismos posibles de disminuir la IOP es actuar sobre el *inflow* disminuyendo la cantidad de humor acuoso que se forma. La otra posibilidad es actuar sobre el *outflow* aumentando su evacuación.

En el año 1941 Friedenwald y Buschke implicaron en la regulación de la dinámica del humor acuoso un componente adrenérgico del sistema nervioso autónomo. Langham (1971) ha sugerido que una de las etiologías del glaucoma podría ser una disfunción vascular que se desarrollaría después de una alteración de los mecanismos adrenérgicos que regulan la dinámica del humor acuoso. La utilización de diferentes fármacos que actúan sobre receptores adrenérgicos en el tratamiento de algunos tipos de glaucoma ha aumentado el interés por conocer mejor su mecanismo de acción y, a su vez, aportan nuevas informaciones sobre la fisiología de los procesos implicados. De hecho, la epinefrina se ha utilizado desde hace muchos años en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto, pero todavía hoy desconocemos los mecanismos celulares implicados en la disminución de la IOP que induce este fármaco. Actualmente se acepta que la reducción de la IOP mediada por la epinefrina se debe, al menos en parte, al aumento de la evacuación del humor acuoso a través de la vía convencional, red trabecular y canal de Schlemm (Potter y Rowland, 1981; Tripathi et al., 1992).

La epinefrina puede actuar en los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , y los efectos producidos sobre la evacuación del humor acuoso podrían estar mediados por uno de es-

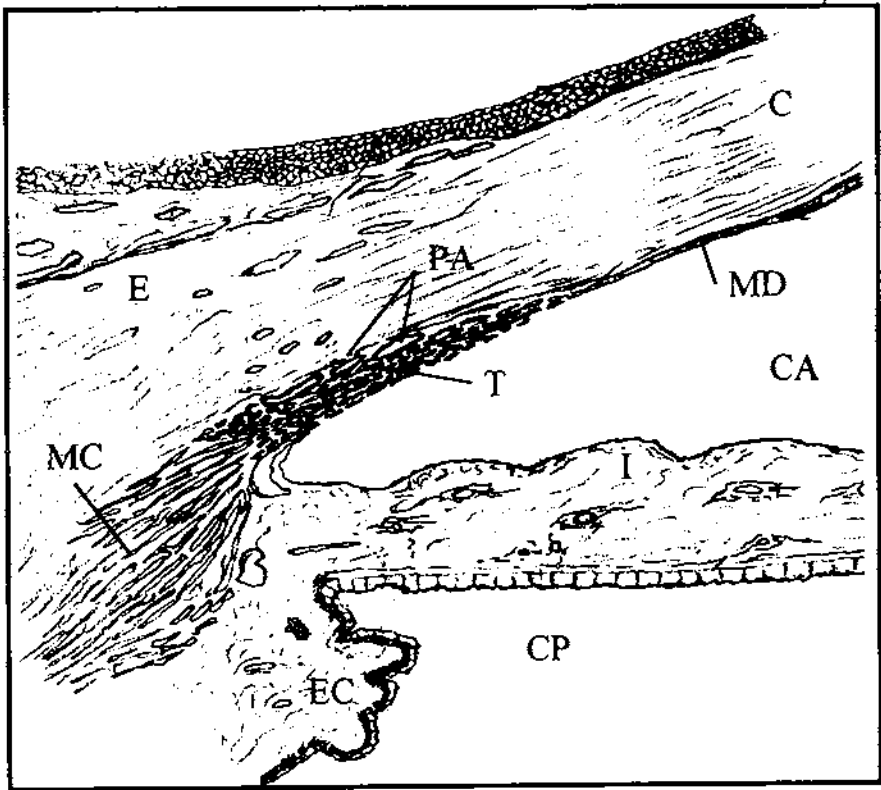


Figura 1  
 Representación del ángulo iridocorneal formado por la intersección de la córnea y la inserción del iris en la esclerótica. Se pueden distinguir las estructuras: iris (I), cuerpo y epitelio ciliar (EC), músculo ciliar (MC), red trabecular (T), plexos acuosos (PA), esclerótica (E), córnea (C), y membrana de Descemet (MD). Así mismo se muestran los espacios ocupados por la cámara anterior (CA) y la cámara posterior (CP).

tos receptores o por ambos. Algunos autores han implicado los receptores  $\alpha$  adrenérgicos en la regulación de la evacuación del humor acuoso (Sears y Bárány, 1960; Eakins y Ryan, 1964) mientras que otros han sugerido la participación de los receptores  $\beta$  adrenérgicos (Bill, 1970; Erickson-Lamy, 1992).

El AMP<sub>c</sub>, segundo mensajero intracelular, parece ser una de las moléculas más claramente implicadas en la regulación de la evacuación del humor

acuoso, pudiendo ser uno de los mediadores del efecto inducido por la epinefrina. En la red trabecular humana se han identificado receptores  $\beta$  adrenérgicos acoplados a la adenilato ciclasa (Wax, 1989; Busch, 1993), lo que sugiere claramente la participación de estos receptores en el efecto de la epinefrina. En cambio, en la red trabecular bovina el sistema de la adenilato ciclasa parece no estar acoplado a receptores  $\beta$  adrenérgicos (Busch, 1993), y por

tanto el incremento de facilidad mediado por el AMPc no estaría asociado a la activación de estos receptores.

Nuestros recientes estudios se han centrado especialmente en la participación del AMPc como segundo mensajero en la regulación de la evacuación del humor acuoso, así como en la participación de los receptores implicados en la síntesis intracelular de AMPc.

### **MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE LA EVACUACIÓN DEL HUMOR ACUOSO**

Por la mayor facilidad del abordaje quirúrgico y experimental, se ha investigado mucho sobre la producción de humor acuoso en los procesos ciliares; por ello, hoy se dispone de una información abundante sobre sus mecanismos. Sin embargo, el estudio de la evacuación del humor acuoso es metodológicamente más difícil. En este sentido, han supuesto avances muy importantes la puesta a punto de técnicas que permiten el estudio específico de los mecanismos relacionados con la eliminación del humor acuoso (Erickson-Lamy et al., 1988 y 1991; Johnson y Tschumper, 1987). Estas técnicas han aportado nuevos datos sobre la fisiología del humor acuoso y especialmente sobre el mecanismo de acción de fármacos utilizados en clínica durante muchos años, del que la epinefrina es un ejemplo característico.

Erickson-Lamy (1988; 1991) describió una técnica altamente específica para el estudio del *outflow*. Esta técnica permite estudiar, sin la interferencia del *inflow*, la evacuación de humor acuoso.

Para esta técnica se utiliza el segmento anterior ocular (semi-esfera anterior del globo ocular), en el que se ha eliminado el iris, el cristalino y el cuerpo ciliar, y se perfunde a una presión constante y conocida en condiciones de cultivo de órganos. Nuestro laboratorio ha modificado y validado esta preparación, mostrando la capacidad de la misma para estudios funcionales durante períodos prolongados (Gilabert et al., 1994, 1996; Gasull et al., 1995).

Brevemente, la preparación consiste en situar el segmento anterior en una cámara de perfusión especialmente diseñada al efecto dentro de un incubador a 36 °C y 5% de CO<sub>2</sub> (Fig. 2). El segmento anterior se perfunde con DMEM desde un reservorio situado a una altura específica. La altura del reservorio determina la presión de perfusión que se registra mediante un transductor de presión a la salida de la cámara de perfusión. Este reservorio es sostenido por un transductor de fuerza que permite medir la cantidad de DMEM que se pierde después de atravesar las estructuras trabeculares. El flujo, en  $\mu\text{l}/\text{min}$ , se registra con la ayuda de un ordenador y se analiza mediante un *software* diseñado para tal fin. Con los datos de flujo y presión se obtiene la *facilidad de evacuación* ( $C$ ,  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ ), parámetro resultante de la relación entre el flujo ( $\mu\text{l}/\text{min}$ ) y la presión de perfusión (mmHg).

### **PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN LA REGULACIÓN DE LA EVACUACIÓN DEL HUMOR ACUOSO**

El sistema nervioso simpático se ha

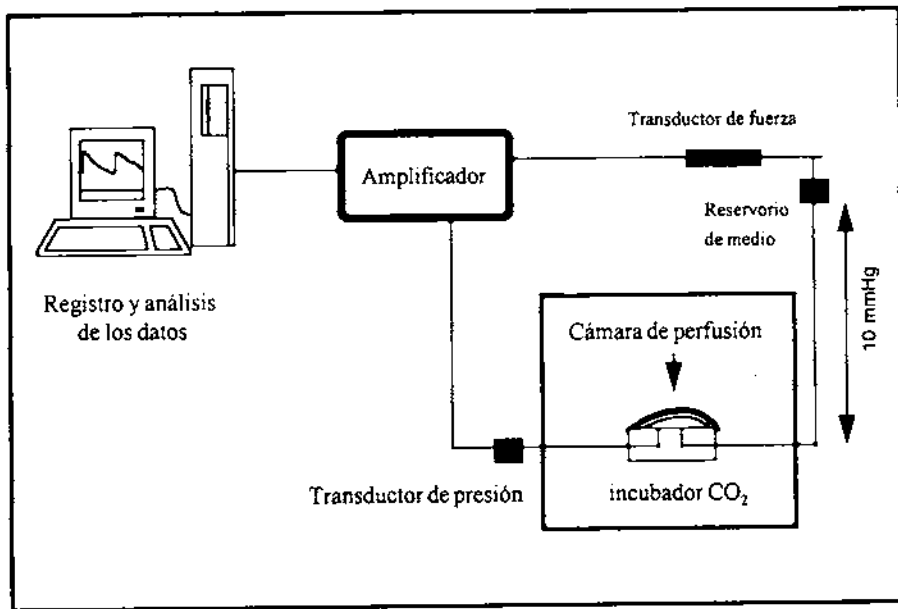


Figura 2  
 Diagrama del diseño experimental utilizado en este trabajo. Obsérvese como el segmento anterior se encuentra en condiciones de cultivo de órganos (36 °C y 5% CO<sub>2</sub>). El sistema informático recibe las dos señales necesarias para el cálculo de la facilidad de evacuación (ml/min/mmHg), presión intracamerular (mmHg) y volumen de medio (μl).

implicado en la regulación de la evacuación del humor acuoso en numerosas ocasiones y en diferentes especies como conejos, gatos, bovinos y humanos. La inervación de las vías de evacuación es variable; abundante en la red trabecular del gato, menor en el conejo y poco constante en los primates. Sin embargo, el canal de Schlemm está profusamente inervado en todas las especies (Laties y Jacobowitz, 1966).

Se ha descrito en conejos que la estimulación simpática *in vivo* aumenta, moderadamente, la evacuación del humor acuoso (Sears y Neufeld, 1975). Por otra parte, la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas del iris después de la denervación sim-

pática provoca un aumento del *outflow* y un descenso de la IOP. Tanto los receptores adrenérgicos  $\alpha$  como los  $\beta$  podrían mediar este proceso. La información existente al respecto hasta la fecha no clarifica ni qué receptores están implicados ni cuál es su grado de participación.

El efecto de la epinefrina se había estudiado en diversas preparaciones, *in vivo* e *in vitro*, en las que persistía el epitelio ciliar. Por ello, no se podía evaluar si las variaciones de facilidad de evacuación o los cambios de IOP observados correspondían específicamente a efectos sobre la evacuación del humor acuoso. No fue hasta 1992 (Erickson-Lamy, 1992) cuando por pri-

mera vez se sugirió, ya con técnicas específicas para el *outflow*, que la epinefrina era capaz de inducir un aumento en la facilidad de evacuación.

### EL AMPc COMO SEGUNDO MENSAJERO IMPLICADO EN LA REGULACIÓN DE LA EVACUACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

Diversos estudios mostraron que el AMPc podía estar implicado en diversos

mecanismos que disminuyen la presión intraocular. Algunos autores han sugerido que la epinefrina podría actuar a través de los receptores  $\beta$  adrenérgicos (Erickson-Lamy, 1992) acoplados a la producción de AMPc. Según nuestros datos y en la preparación bovina, la epinefrina ( $10^{-6}M$ ,  $n=8$ ; Fig. 3) produce un aumento de la facilidad de evacuación de un 27% respecto a la facilidad de evacuación basal. La forskolina, un activador del enzima que sintetiza el

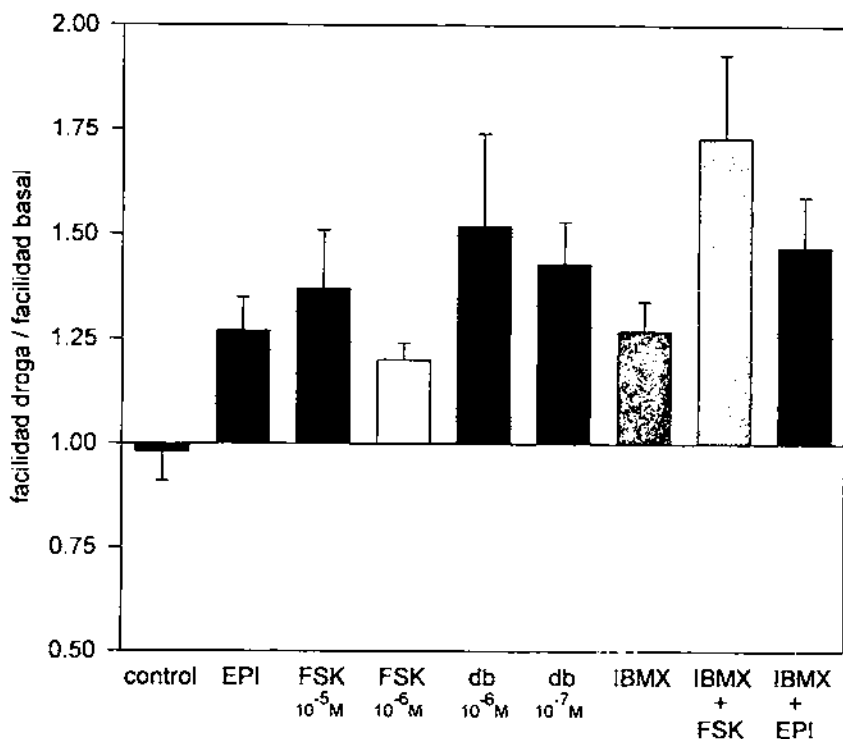


Figura 3

**Estudio del AMPc:** En ordenadas se muestra la relación entre la facilidad de evacuación durante la perfusión con una droga experimental y la facilidad de evacuación basal (periodo pre-droga). En abscisas se muestran los diferentes grupos experimentales. Control, perfusión con medio DMEM ( $n=13$ ); EPI, epinefrina  $10^{-6}M$  ( $n=8$ ); FSK, forskolina  $10^{-5}$  ( $n=6$ ); FSK, forskolina  $10^{-6}M$  ( $n=6$ ); db, dibutilil-AMPc  $10^{-6}$  ( $n=6$ ); db, dibutilil-AMPc  $10^{-7}M$  ( $n=6$ ); IBMX, isobutilmetilxantina  $10^{-6}$  ( $n=6$ ); IBMX  $10^{-6}M$  + FSK  $10^{-5}M$  ( $n=6$ ); IBMX  $10^{-6}M$  + EPI  $10^{-6}M$  ( $n=6$ ). (Todas las barras muestran la media de la relación de facilidades  $\pm$  error estándar).

AMPC, la adenilato ciclasa, también incrementa la facilidad de evacuación de manera significativa. Así, la forskolina  $10^{-5}M$  ( $n=6$ ) provoca un incremento de la facilidad de evacuación del 37%, mientras que una concentración un orden menor,  $10^{-6}M$  ( $n=6$ ), induce un incremento de sólo el 20% (Fig. 3). La presencia en la perfusión de dibutiril-AMPC, un análogo del AMPC muy permeable a la membrana celular, también provoca un aumento significativo de la facilidad de evacuación. Esta acción de dibutiril-AMPC, como la de la forskolina, es dosis dependiente; el dibutiril-AMPC a  $10^{-6}M$  ( $n=6$ ) incrementa la facilidad de evacuación en un 52%, mientras que a  $10^{-7}M$  ( $n=6$ ), el incremento sólo es del 43% (Fig. 3). Finalmente, se estudió la inhibición de la fosfodiesterasa, el enzima encargado de degradar el AMPC, mediante la isobutilmetilxantina (IBMX,  $10^{-6}M$ ). Este inhibidor, inespecífico pero muy potente de la fosfodiesterasa, incrementó la facilidad de evacuación de la preparación en un 27% ( $n=6$ ; Fig. 3).

Todos estos resultados sugieren la participación del AMPC en la regulación de la facilidad de evacuación del ojo bovino. Así, todos los mecanismos evaluados que incrementan la concentración intracelular de AMPC provocan un aumento en la facilidad de evacuación. Esto es: tanto la forskolina, que aumenta la síntesis de AMPC, el análogo dibutiril-AMPC, y el IBMX, inhibidor de la fosfodiesterasa, provocan el mismo efecto sobre la facilidad de evacuación. Por otra parte, la aplicación simultánea al medio de perfusión de dos fármacos que incrementan el AMPC provocaron un efecto aditivo, aumentando la faci-

dad de evacuación muy significativamente. La perfusión simultánea con IBMX ( $10^{-6}M$ ) y forskolina ( $10^{-5}M$ ) produjo un incremento del 73% ( $n=6$ ; Fig. 3), mientras que la perfusión simultánea con IBMX ( $10^{-6}M$ ) y epinefrina ( $10^{-6}M$ ) incrementó la facilidad de evacuación en un 47% ( $n=6$ ; Fig. 3).

## LOS RECEPTORES $\alpha$ -ADRENÉRGICOS

Entre otros posibles receptores, la epinefrina y la norepinefrina podrían mediar en las vías de evacuación del humor acuoso a través de la activación de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. Para comprobar esta posibilidad se estudió el efecto sobre la facilidad de evacuación de la metoxamina ( $10^{-6}M$ ,  $n=8$ ), un agonista selectivo  $\alpha_1$ . La presencia de este fármaco en el medio de perfusión incrementó la facilidad de evacuación en un 29% (Fig. 4). Este incremento de la facilidad se pudo bloquear, al menos en parte, mediante la fentolamina, un antagonista amplio e inespecífico  $\alpha$  adrenérgico (Fig. 4). Del mismo modo, el efecto de la epinefrina sobre la facilidad de evacuación también pudo ser bloqueado por la fentolamina (Fig. 4). Tomados en su conjunto, estos datos avalan la participación de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos en la preparación bovina, y refuerzan otros datos en este sentido (Eakins y Ryan, 1964; Potter, 1981).

## PARTICIPACIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS

Algunos estudios han propuesto la participación de las prostaglandinas en

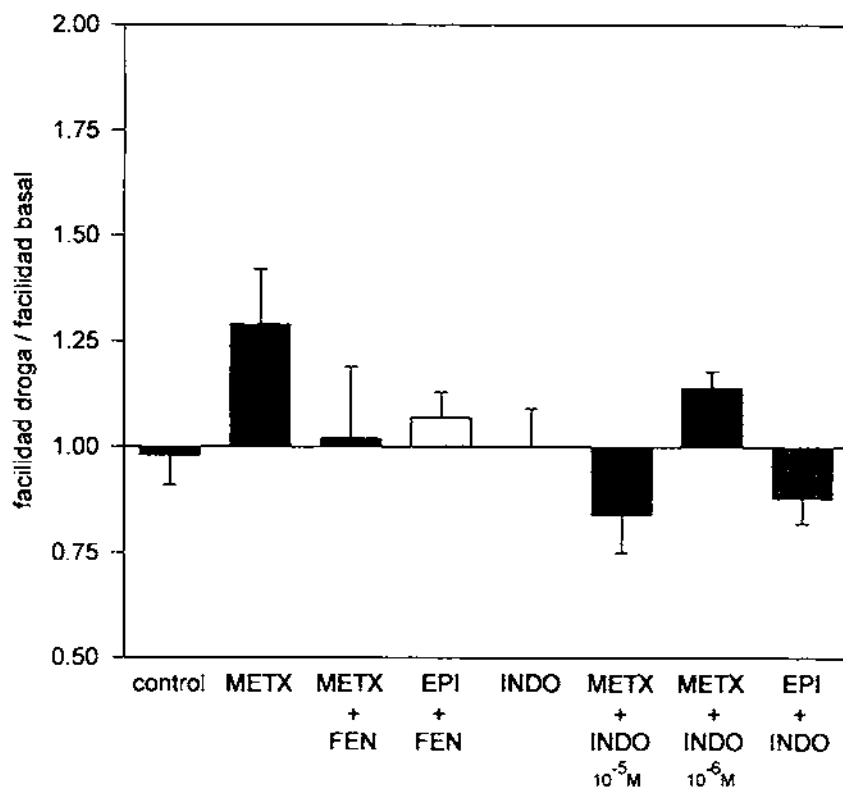


Figura 4

**Estudio de los  $\alpha$ -adrenoreceptores y participación de las prostaglandinas:** En ordenadas se muestra la relación entre la facilidad de evacuación durante la perfusión con una droga experimental y la facilidad de evacuación basal (periodo pre-droga). En abscisas se muestran los diferentes grupos experimentales. Control, perfusión con medio DMEM (n=13); METX, metoxamina  $10^{-6}$ M (n=8); METX + FEN (FEN, fentolamina),  $10^{-6}$ M en ambos casos (n=6); EPI + FEN,  $10^{-6}$ M en ambos casos (n=5); INDO, indometacina  $10^{-6}$ M (n=7); METX + INDO,  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$ M respectivamente (n=6); METX + INDO,  $10^{-6}$  y  $10^{-6}$ M respectivamente (n=6); EPI + INDO,  $10^{-6}$ M en ambos casos (n=6). (Todas las barras muestran la media de la relación de facilidades  $\pm$  error estándar).

la regulación de la facilidad de evacuación, mostrando en diferentes preparaciones que estos compuestos son capaces de aumentar la evacuación del humor acuoso. Como los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos pueden activar la síntesis de prostaglandinas, se estudió el efecto del bloqueo de su síntesis con indometaci-

na. La indometacina bloqueó totalmente el aumento de la facilidad de evacuación inducido por la epinefrina (Fig. 4). Además, este bloqueo fue igualmente eficaz cuando se utilizó metoxamina en lugar de epinefrina para aumentar la facilidad de evacuación de humor acuoso (Fig. 4). Estos datos coinciden

con los existentes (Bhattacharjee y Hammond, 1977; Camras et al., 1985; Anderson y Wilson, 1990) sobre la posible participación de las prostaglandinas en la regulación de la evacuación del humor acuoso y refuerzan la implicación de las mismas en los mecanismos celulares del *outflow*.

## CONCLUSIONES

La información que acabamos de resumir permite afirmar que los receptores adrenérgicos tienen un papel en la regulación de la facilidad de evacuación en el ojo bovino. Concretamente, la epinefrina, fármaco utilizado habitualmente en el tratamiento del glaucoma, parece tener un mecanismo de actuación mediado, al menos en parte, a través de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. Dos de los datos experimentales presentados anteriormente confirman este mecanismo; *i*) el incremento de la facilidad de evacuación provocado por la metoxamina, y *ii*) el bloqueo del efecto de la metoxamina en presencia de fentolamina.

La cascada de reacciones intracelulares que se desencadena tras la activación de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos induce la síntesis de prostaglandinas (Nebigil y Malik, 1993). En nuestra preparación, este hecho parece confirmarse con el efecto de la indometacina. Estos experimentos muestran como la indometacina por sí sola no es capaz de inducir ningún cambio agudo en la facilidad de evacuación, mientras que la indometacina es capaz de bloquear el efecto del aumento de facilidad de evacuación inducido tanto por la meto-

xamina como por la epinefrina. En resumen, un posible mecanismo de acción podría iniciarse a través de la activación de un receptor adrenérgico (posiblemente  $\alpha_1$ ) por un agonista (la epinefrina) el cual activaría la síntesis endógena de prostaglandinas. Estas, las prostaglandinas, activarían sus propios receptores específicos, provocando el incremento de la facilidad de evacuación observado.

El incremento fisiológico de la concentración intracelular de AMPc se podría producir, fundamentalmente, a través de la activación o bien de los receptores  $\beta$  adrenérgicos o bien de los receptores de prostaglandinas. La activación de los receptores  $\beta$  adrenérgicos parece poco probable en los tejidos de la red trabecular y canal de Schlemm bovinos (Busch et al., 1993). En cambio, los datos experimentales presentados en este estudio sugieren que los receptores de prostaglandinas serían el mecanismo fisiológico a través del cual se induciría un aumento del AMPc intracelular. De este incremento en la concentración intracelular de AMPc resultaría el aumento observado de la facilidad de evacuación del humor acuoso.

Se podría concluir que los datos presentados avalan un mecanismo de acción fisiológico para fármacos agonistas de la epinefrina en el tratamiento farmacológico de la hipertensión ocular. Sin embargo, a pesar de que la preparación de ojo bovino es un buen modelo para el estudio de la fisiopatología del glaucoma, es necesario profundizar en su estudio y confirmar estos resultados en tejido de ojos humanos para su posible uso terapéutico.

## REFERENCIAS

1. Anderson L, Wilson WS. Inhibition by indomethacin of the increased facility of outflow induced by adrenaline. *Exp Eye Res*, 50, 119-126 (1990).
2. Bill A. Effects of Norepinephrine, Isoproterenol and sympathetic stimulation on aqueous humor dynamics in vervet monkeys. *Exp. Eye Res.*, 10, 31-46 (1970).
3. Bhattacharjee P, Hammond BR. Effect of indomethacin on the ocular hypotensive action of adrenaline in the rabbit. *Exp. Eye Res.*, 24, 307-313 (1977)
4. Busch MJ, WM, Kobayashi K, Hoyng PFJ, Mittag TW. Adenylyl cyclase in human and bovine trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34, 3028-3034 (1993).
5. Camras CB, Feldman SG, Podos SM, Christensen RE, Gardner SK, Fazio DT. Inhibition of the epinephrine-induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans. *Am J Ophthalmol*, 100, 169-175 (1985).
6. Eakins KE, Ryan SJ. The action of sympathomimetic amines on the outflow of aqueous humor from the eye. *Br J Pharmacol*, 23, 374-382 (1964).
7. Erickson-Lamy K, Rohen JW, Grant WM. Outflow facility studies in the perfused bovine aqueous outflow pathways. *Curr Eye Res*, 7, 799-807 (1988).
8. Erickson-Lamy K, Rohen JW, Grant WM. Outflow facility in the perfused human ocular anterior segment. *Exp Eye Res*, 52, 723-731 (1991).
9. Erickson-Lamy K, Nathanson JA. Epinephrine increases facility of outflow and cyclic AMP content in the human eye in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33, 2672-2678 (1992).
10. Friedenwald JS, Buschke, W. The role of epinephrine in the formation of the intraocular fluid. *Am J Ophthalmol*, 24, 1105-1114 (1941).
11. Gasull X, Gilabert R, Bergamini MVW, Gual A. Participation of  $\alpha_1$ -adrenoreceptors on outflow facility (C) in cow eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36, S194 (1995).
12. Gilabert R, Gasull X, Belmonte C, Borrás T, Bergamini MVW, Gual A. Effects of time of storage post mortem and of osmolarity changes on the outflow facility of excised young cow eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34, S2054 (1994).
13. Gilabert R, Gasull X, Palés J, Belmonte C, Bergamini MVW, Gual A. Facility changes mediated by cAMP in the bovine anterior segments *in vitro*. *Vision Research*, (1996) *in press*.
14. Goldmann H. Un nouveau tonomètre à aplanation. *Bull Soc fr Ophtal*, 67, 474 (1955).
15. Johnson DH, Tschumper RC. Human trabecular meshwork organ culture. A new method. *Invest Ophthalmol vis sci*, 28, 945-953 (1987).
16. Langham ME. Role of adrenergic mechanisms in development and therapy of open angle glaucoma. *Proc Roy Soc Med*, 64, 622-628 (1971).
17. Laties A, Jacobowitz D. A comparative study of the autonomic innervation of the eye in monkey, cat, and rabbit. *Anatomical record*, 156, 383-395 (1966).

18. Nebigil C, Malik KU. Alpha adrenergic receptor subtypes involved in prostaglandin synthesis are coupled to  $Ca^{++}$  channels through a pertussis toxin-sensitive guanine nucleotide-binding protein. *J Pharmacol Exp Ther* 266, 1113-1124 (1993).
19. Potter DE, Rowland JM. Adrenergic drugs and intraocular pressure. *Gen Pharmac*, 12, 1-13 (1981).
20. Sears ML, Bárány EH. Outflow resistance and adrenergic mechanisms. *Arch Ophthalmol*, 64, 839-848 (1960).
21. Sears ML, Neufeld AH. Adrenergic modulation of the outflow of aqueous humor. *Investigative Ophthalmology*, 14, 83-86 (1975).
22. Tripathi RC, Yang C, Tripathi BJ, Borisuth NSC. Role of receptors in the trabecular meshwork of the eye as targeted to the development of antiglaucoma therapy. *Drug Dev Res*, 27, 191-228 (1992).
23. Wax MB, Molinoff PB, Alvarado J, Polansky J. Characterization of  $\beta$ -adrenergic receptors in cultured human trabecular cells and in human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30(1), 51-57 (1989).

# TEMES I NOTICIES D'ACTUALITAT

## LLIBRES REBUTS

**"Bases científicas de la Medicina Preventiva"** (Curso de Biomedicina de "La Granda" 1995). Coordinado por José M<sup>a</sup> SEGOVIA de ARANA y César NOMBELA. Ed. FARMAINDUSTRIA, Madrid 1996 (ISBN: 84-87896-10-3).

De los Cursos de Biomedicina de "La Granda" (en Avilés, Asturias), el del verano de 1995 se dedicó a "Bases científicas de la Medicina Preventiva". Con este título genérico y en sendos capítulos, Farmaindustria ha publicado en el presente libro las 16 conferencias que ofrecieron en dicho ciclo los eminentes profesores y especialistas participantes.

Los distintos tipos de prevención y de factores de riesgo, así como los múltiples procesos patológicos considerados (desde infecciones, como tuberculosis, malaria y SIDA, hasta enfermedades degenerativas como arteriosclerosis, variedades de cáncer, diabetes, hepatopatías y otras), fueron tantos y tan diversos que no cabe comentarlos en general y sí tan sólo indicar como orientación los títulos y autores de todos y cada uno de los capítulos o conferencias:

1. "Actualidad y modalidades de la Medicina Preventiva", Prof. José M<sup>a</sup> Segovia de Arana.

2. "Medicina Clínica Preventiva y Atención Primaria", Prof. A. Martín Zurro.

3. "Un nuevo entorno para la educación sanitaria. El papel de las Sociedades científicas", José A. Vázquez Díaz.

4. "Logros y esperanzas en las vacunas", César Nombela y Angela Gómez Alférez.

5. "Impacto de la Biología Molecular en la prevención de la tuberculosis", Dr. Carlos Martín.

6. "Prevención contra la malaria", Carlos Alonso y Manuel Carlos López.

7. "Dificultades y expectativas en la prevención del SIDA", R. Nájera.

8. "Bases científicas de la prevención dietética de la arteriosclerosis", Prof. Grande Covian / Prof. M. de Oya.

9. "Diabetes Mellitus. Epidemiología e inmunología como factores de prevención", Manuel Serrano Ríos.

10. "Bases moleculares del cáncer. Alteraciones oncogénicas en cáncer de mama y colon", Santiago Ramón y Cajal Agüeras.

11. "Quimioprevención del cáncer", Dra. Pilar España Saz.

12. "Prevención del cáncer de pulmón", Mariano Provencio Pulla.

13. "Diagnóstico intrauterino de la subnormalidad. Consejo genético y Aspectos éticos", Prof. Santiago Grisolia.

14. "Alcohol y enfermedades hepáticas", J. Rodés, J. Caballería y A. Parés.

15. "La Prevención en Psicogeriatría: Una perspectiva neurobiológica", Manuel Mas y Francisco Mora.

16. "Dilemas en la prevención de la osteoporosis", Aurelio Rapado.

En los distintos capítulos, el texto se ordena y distribuye bajo subtítulos indicadores del contenido y se presenta ilustrado con esquemas, figuras y tablas demostrativos, los necesarios para abreviar y facilitar la lectura y comprensión de temas acaso difíciles, cuando se exponen en conferencias que han de resultar a la vez amenas e interesantes.

Los autores y coordinadores, todos eminentes profesores o expertos especialistas, y también Farmaindustria se han lucido en sus propósitos, tanto por la actualidad y claridad de los conceptos expuestos como por el diseño y publicación del libro.

S.V.S.

### **"5000 Epilépticos: Clínica y evolución"**

L. OLLER-DAURELLA y L. F-V. OLLER. Ed. ESPAXS S.A., Barcelona, 1994.

Los autores (antiguo Vice-Presidente de la Liga Internacional contra la Epilepsia, y Presidente de la Liga Española contra la Epilepsia, respectivamente) exponen un muy documentado análisis de los datos clínicos y paraclínicos de 5000 epilépticos seguidos durante cerca de 8 años, destacando que 3607 han sido seguidos durante una media de 11 años. Posiblemente no ha sido publicado un seguimiento evolutivo de un número tan elevado de epilépticos, como esta casuística.

El estudio se ha realizado mediante un Banco de Datos iniciado en 1973, cuyas características se describen. Se analizan estadísticamente todas las edades del primer y último examen, el sexo de los pacientes, el tiempo de seguimiento y, sobre todo, el "tiempo perdido", es decir, el transcurrido desde el inicio de la epilepsia y el inicio del tratamiento adecuado, así como otros parámetros.

Se estudia la edad media de inicio de la epilepsia y su forma inicial, es decir, si se inició por crisis recurrentes desde el comienzo, o bien si existieron episodios aislados (crisis aisladas, estados de mal, o crisis febriles) precedien-

do a la aparición de la verdadera epilepsia.

Se analizan los distintos tipos de crisis revisando, para cada uno de ellos, sexo, forma de inicio, fenómenos neurológicos y psíquicos acompañantes, EEG, pruebas de neuroimagen y, sobre todo, la evolución bajo tratamiento, o después de su supresión.

La frecuencia de cada tipo de crisis, así como la presencia o no de estados de mal, se establecen según los diferentes tipos de crisis o de epilepsias.

En sucesivos capítulos se revisan los diferentes tipos de epilepsia, así como los diferentes síndromes y el modo de llegar a su diagnóstico a través del Banco de Datos.

También, en otros capítulos sucesivos, se analizan las manifestaciones EEG, los trastornos neurológicos permanentes, los trastornos psíquicos, el "factor genético" (antecedentes familiares de primer y segundo grado) y las posibles etiologías adquiridas, comparándose cada una de estas variables con las citadas en anteriores capítulos.

En el último capítulo del libro se hace referencia a la evolución de los 5000 epilépticos estudiados, haciendo especial hincapié, por separado, en los enfermos que siguen con crisis: aquellos a los que les han sido controladas por la medicación; así como la evolución de los 798 casos en que se ha llegado a la supresión completa del tratamiento.

La originalidad del planteamiento del libro consiste en la comparación, una a una, de las diferentes características mencionadas del enfermo epiléptico.

A.G.S.

## «In Memoriam»

### NÉSTOR LUJAN I FERNÁNDEZ 1922-1995



La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya està de dol per la pèrdua d'un dels seus Acadèmics corresponents. En efecte, ens ha deixat el conegut polígraf Néstor Lujan que havia estat nomenat acadèmic el gener de 1993 i va rebre el diploma corresponent el maig de 1994, en acabar la seva dissertació sobre "Possibles seqüeles de la pesta negra el segle XIV".

La nostra institució li havia concedit el guardó d'Acadèmic corresponent fonamentalment per la publicació, a la revista JANO, de la sèrie "En la cabecera de los protagonistas de la Historia" en la qual analitzava amb profunditat i coneixement de causa les malalties terminals de molts personatges ben coneguts. Fins a 934 casos foren dissecats per la ploma àgil i amena de Néstor Lujan i un recull seleccionat d'aquestes semblances fou publicat en un volum que porta el mateix títol.

Aquesta faceta era només una de les moltes que tenia la rica i complexa personalitat de Néstor, un veritable "huma-

nista escèptic i tolerant" tal com ha dit Josep Maria Castellet molt encertadament. En efecte, Lujan, nascut a Mataró el 1922 va cursar Filosofia i Lletres a la Universitat de Barcelona i allí va començar a col·laborar a la revista estudiantil *Alerta* quan només tenia vint anys. Poc després (1943), s'integrà a la redacció de *Destino* on, amb altres destacats periodistes de l'època, aconseguí transformar una revista que havia nascut com a òrgan d'un partit totalitari en l'única publicació regular que, durant molts anys, adoptà una actitud crítica des del punt de vista polític. Encara recordo amb la fruïció que molts llegíem la seva secció "*Al doblar la esquina*" on comentava, amb la seva prosa fàcil, els fets més significatius d'aquella època tan grisa. L'any 1958 fou nomenat director de la revista, càrrec que li comportà tenir freqüents problemes amb la censura i fins i tot amb el tristament cèlebre *Tribunal de Orden Público*. En cessar en el seu càrrec (1975) passà a dirigir *Historia y Vida*.

L'activitat periodística de Lujan no restà limitada a les revistes esmentades. De manera regular col·laborà, fins a la seva mort, en molts diaris, especialment a *El Noticiero Universal*, *La Vanguardia* i *Avui*. Altrament els seus dots d'escriptor polifacètic es posaren en relleu en múltiples publicacions d'assaig i de novel·la, camp en el que –tal com s'ha dit– entrà gairebé a l'edat de la jubilació, amb un gran èxit. Dels molts títols sorgits de la seva ploma recordem-ne només els que assoliren més ressonància: *La Belle Epoque*, *El collar de María Antonieta*, *Decidnos, ¿quién mató al conde?*, *Los espejos paralelos*, etc. A la seva darrera època assajà, també amb gran èxit, la novel·lística en català: *Casanova o la incapacitat de perversió*, *A Majerling, una nit...*, *Mitges negres*, *La Rambla fa baixada*, en són una bona mostra. I la seva darrera novel·la *Els fantasmes del Trianon* fou guardonada amb el Premi Sant Jordi pocs dies abans de la seva mort.

Néstor Lujan era una mena d'enciclopèdia vivent i es pot dir que sabia de tot. Però en alguns camps específics el seu nom aconseguí un relleu especial. Ja, en començar, ens hem referit a la se-

va important incursió en el camp de la Medicina. Però també en àrees tan diferenciades com els toros i la gastronomia fou un escriptor considerable. Exercí de crític de toros durant uns anys i publicà llibres de gran èxit com *De toros y toreros* i *Tauromaquia*. Altrament fou fundador i era President d'Honor de l'*Academia Catalana de Gastronomía*, entitat en la que, junt amb altres companys de la Reial Acadèmia, vaig tenir l'honor de compartir-hi taula. D'entre les seves múltiples publicacions en aquests camp destaquen *Las recetas de Pickwick* i *La cocina moderna en Cataluña*. Per dues vegades rebé el *Premio Nacional de Gastronomía*.

Malauradament Néstor Lujan, home que havia disfrutat sempre d'una salut envejable, es veié afectat per una greu malaltia, les complicacions de la qual el conduïren a la mort. La seva pèrdua, tant els seus amics com els que no tingueren la sort d'esser-ho, la sentirem durant molt temps. Bé que –tal com ha dit el Conseller Trias– mentre poguem llegir-lo i recordar-lo romandrà entre nosaltres.

Josep Laporte

## «In Memoriam»

### LLUÍS MIRAVITLLES I TORRAS 1930-1995



Deu ser una característica de la família Miravittles el fet d'ésser polifacètics. En els meus estudis de Farmàcia vaig tenir la sort de ser alumne del pare, l'inolvidable professor Lluís Miravittles i Millé, que dominava totes les matèries del curriculum. Si el pare tingué per deixebles moltes generacions de farmacèutics, el seu fill Lluís Miravittles i Torras ha tingut per deixebles milions de persones al llarg de la seva important tasca d'informació científica, duta a terme durant molts anys a través de la radio i televisió. Les dues generacions de Miravittles que he conegut s'han distingit per la facilitat de transmetre i fer comprendre els coneixements més difícils de forma planera i agradable.

Lluís Miravittles i Torras estudià Farmàcia a la nostra Facultat i obtingué el Premi Nacional de Fi de Carrera (1948-53). Seguint la tradició docent de la família, aviat s'incorporà a l'ensenyament, essent primer professor de Bioquímica i després de Geologia aplicada. A partir del 1972, la seva intensa activitat en al-

tres camps li féu deixar l'ensenyament continu a la Facultat, però hi seguí participant en cursos, seminaris o conferències.

Concidírem als serveis sanitaris de l'Ajuntament de Barcelona a les darreries dels anys 60, quan Lluís Miravittles gaudia ja d'un merescut prestigi científic i professional, que el dugué a ésser nomenat Cap del Departament de Físico-Química del Laboratori Municipal (1968). El 1970 fou nomenat Delegat de Servei de Relacions Públiques, Turisme i Esports del nostre Ajuntament, càrrec que exercí amb encert fins el 1974.

La seva participació en tasques administratives es completà en el Ministeri de Turisme, amb el nomenament de Director General de Promoció del Turisme, càrrec que exercí amb èxit del 1979 al 1981. Des del 1982, posà la seva experiència i coneixements tècnics o administratius al servei de l'economia i d'empreses privades, en llocs directius o distingits.

Però, sens dubte, el més important

per a que tothom conegués en Lluís Miravittles fou la seva tasca com a informador científic del gran públic, a través dels medis de comunicació escrits, auditiu i audiovisuals.

Més que "divulgador científic" —o missatger de ciència amb rebaixa— Miravittles era un mestre que posava a l'abast del seu auditori els coneixements científics, de manera que poguéssin ésser compresos sense necessitat de formació o preparació prèvies. Evidentment, per a transmetre coneixements i explicar-los amb claretat, cal tenir experiència acadèmica i idees clares, dues condicions que Miravittles reunia amb escreix. Va ésser un precursor en el camp del periodisme científic, que després d'ell s'ha desenvolupat extraordinàriament. A partir del 1959 i al llarg de la seva vida, participà en prop d'un miler de programes científics a T.V., a més de les seves col·laboracions radiofòniques.

Com a escriptor era àgil i fàcil de llegir. Nombrosos articles i llibres publicats ho confirmen. Fins i tot fou autor de "best sellers", com "Visado para el Futuro" de Editorial Salvat, 1959, del que se'n tiraren milió i mig d'exemplars.

Rebé merescudament el títol de Realitzador de TV, emés per la Unió Europea de Radio i Televisió, i en aquesta organització fou representant permanent de Televisió Espanyola. També fou membre de la Comissió Especial de Sel·lenologia a la NASA del 1960 al 1970. Pertanyia a moltes associacions científiques, entre les quals hem de destacar la qualitat d'Acadèmic Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (elegit per votació unànime el 8 de novembre del 1979).

A una vida tan activa i meritòria corresponia la concessió de moltes distincions, nacionals i estrangeres, entre les quals cal destacar algunes com la Gran Creu d'Alfons X i les Palmes Acadèmiques franceses.

Massa aviat, ara que la vida s'allarga, ens deixà l'any passat. Ens queda d'ell un bon record i l'exemple d'una vida dedicada a aprendre i ensenyar. L'Acadèmia s'associa al dol per la seva absència i expressa a la seva esposa i fills el nostre sentiment i la fidelitat del seus companys i amics a la seva memòria.

Josep A. Salvà i Miquel

## OBITUARI

Estant en premsa aquest número de la Revista, ens ha deixat el benvolgut amic i Acadèmic Corresponent Dr. Ramon VIDAL i TEIXIDOR, per defunció el 23 d'abril a Alacant, on darrerament vivia retirat. Que al Cel sigui i rebin la seva esposa i fills el nostre condol.

per a que tothom conegués en Lluís Miravittles fou la seva tasca com a informador científic del gran públic, a través dels medis de comunicació escrits, auditiu i audiovisuals.

Més que "divulgador científic" —o missatger de ciència amb rebaixa— Miravittles era un mestre que posava a l'abast del seu auditori els coneixements científics, de manera que poguéssin ésser compresos sense necessitat de formació o preparació prèvies. Evidentment, per a transmetre coneixements i explicar-los amb claretat, cal tenir experiència acadèmica i idees clares, dues condicions que Miravittles reunia amb escreix. Va ésser un precursor en el camp del periodisme científic, que després d'ell s'ha desenvolupat extraordinàriament. A partir del 1959 i al llarg de la seva vida, participà en prop d'un miler de programes científics a T.V., a més de les seves col·laboracions radiofòniques.

Com a escriptor era àgil i fàcil de llegir. Nombrosos articles i llibres publicats ho confirmen. Fins i tot fou autor de "best sellers", com "Visado para el Futuro" de Editorial Salvat, 1959, del que se'n tiraren milió i mig d'exemplars.

Rebé merescudament el títol de Realitzador de TV, emés per la Unió Europea de Radio i Televisió, i en aquesta organització fou representant permanent de Televisió Espanyola. També fou membre de la Comissió Especial de Sel·lenologia a la NASA del 1960 al 1970. Pertanyia a moltes associacions científiques, entre les quals hem de destacar la qualitat d'Acadèmic Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (elegit per votació unànime el 8 de novembre del 1979).

A una vida tan activa i meritòria corresponia la concessió de moltes distincions, nacionals i estrangeres, entre les quals cal destacar algunes com la Gran Creu d'Alfons X i les Palmes Acadèmiques franceses.

Massa aviat, ara que la vida s'allarga, ens deixà l'any passat. Ens queda d'ell un bon record i l'exemple d'una vida dedicada a aprendre i ensenyar. L'Acadèmia s'associa al dol per la seva absència i expressa a la seva esposa i fills el nostre sentiment i la fidelitat del seus companys i amics a la seva memòria.

Josep A. Salvà i Miquel

## OBITUARI

Estant en premsa aquest número de la Revista, ens ha deixat el benvolgut amic i Acadèmic Corresponent Dr. Ramon VIDAL i TEIXIDOR, per defunció el 23 d'abril a Alacant, on darrerament vivia retirat. Que al Cel sigui i rebin la seva esposa i fills el nostre condol.

# COMPOSICIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

## JUNTA DIRECTIVA

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

## ACADÈMICS NUMERARIS

### SECCIÓ PRIMERA (FONAMENTALS)

|      |  |
|------|--|
| 1961 | Jordi Gras i Riera (President)   |
| 1978 | Domingo Ruano i Gil  |
| 1983 | Santiago Vidal i Sivilla   |
| 1983 | Lluís Vallmitjana i Rovira   |
| 1992 | Soledat Woessner i Casas   |
| 1993 | Antoni Cardesa i García<br>Josep Doménech i Mateu (electe)<br>Antoni Tejedo i Mateu (electe) |

### SECCIÓ SEGONA (MEDICINA)

|      |  |
|------|--|
| 1974 | Àngel Ballabriga i Aguado<br>(President) |
| 1974 | Alfons Balcells i Gorina                 |
| 1981 | Joaquim Tornos i Solano                  |
| 1984 | Antoni Caralps i Riera                   |
| 1988 | Lluís Barraquer i Moner                  |
| 1988 | Lluís Barraquer i Bordas                 |
| 1989 | Jordi Sans i Sabrafèn                    |
| 1990 | Ciril Rozman i Borstnar                  |
| 1990 | Francesc Vilardell i Viñas               |
| 1993 | Josep M. Moragas i Viñas                 |
| 1993 | Miquel Torner i Soler                    |
| 1995 | Màrius Foz i Sala                        |
| 1996 | Lluís Revert i Torrellas                 |

### SECCIÓ TERCERA (CIRURGIA)

|      |   |
|------|---|
| 1966 | Moisés Broggi i Vallès (President)                                  |
| 1981 | Josep M. Gil-Vernet i Vila  |
| 1982 | Víctor Conill i Serra   |
| 1982 | Rafael Esteve de Miguel   |
| 1990 | Josep Traserra i Parareda   |
| 1993 | Jaume Planas i Guasch   |
| 1994 | Emili Sala i Patau  |
| 1994 | Josep M. Caralps i Riera  |
| 1995 | Josep M. Dexeus i Trias de Bes<br>Francesc Solé i Balcells (electe) |

### SECCIÓ QUARTA (HIGIENE I MEDICINA SOCIAL)

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| 1970 | Josep Sèculi i Brillas (President) |
| 1984 | Francesc Climent i Montoliu        |
| 1988 | Alfons Gregorich i Servat          |
| 1991 | Josep Esteve i Soler               |
| 1994 | Josep Espriu i Castelló            |
| 1995 | Gabriel Ferraté i Pascual          |
| 1995 | Miquel A. Asenjo i Sebastián       |
| 1995 | M. Angels Calvo i Torras           |

#### SECCIÓ CINQUENA (FARMACOLOGIA I TERAPÈUTICA)

|      |  |
|------|--|
| 1966 | Francisco García Valdecasas i Santamaría (President) |
| 1974 | Josep A. Salvà i Miquel                              |
| 1978 | Josep Laporte i Salas                                |
| 1978 | Ramon San Martín i Casamada                          |
| 1983 | Joan Sabater i Tobella                               |
| 1987 | Joan Uriach i Marsal                                 |

#### SECCIÓ SISENA (MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRIA I HISTÒRIA DE LA MEDICINA)

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| 1971 | Manuel Carreras i Roca (President)    |
| 1977 | Francesc Puchal i Mas                 |
| 1985 | Jacint Corbella i Corbella            |
| 1992 | Josep M. Massons i Esplugas           |
|      | Carles Ballús i Pascual (electe)      |
|      | Edelmira Domènech i Iliberia (electa) |

### ACADÈMICS EMERITS

Belarmino Rodríguez i Arias  
Francesc González i Fusté

Joan Gibert i Queraltó  
Antoni Llauredó i Tomàs

### ACADÈMICS D'HONOR

#### ESPANYOLS

|      |                           |
|------|---------------------------|
| 1977 | Joan Oró i Florensa       |
| 1984 | Juan José Barcia Goyanes  |
| 1984 | Pedro Lain Entralgo       |
| 1989 | Frederic Mayor i Zaragoza |
| 1996 | Valentí Fuster de Carulla |

#### ESTRANGERS

|      |                         |
|------|-------------------------|
| 1978 | Miguel Herrera Figueroa |
| 1978 | C. David Pedro          |
| 1983 | Andor Syentivany        |
| 1985 | George Lanterí-Laura    |
| 1996 | Salvador Montcada       |

## ACADÈMICS CORRESPONENTS PER PREMI

|      |  |      |                                       |
|------|--|------|---------------------------------------|
| 1949 | Joan Ripoll i Borrell                  | 1974 | Jaume Guàrdia i Massó                 |
| 1951 | Josep M. Guix i Melcior                | 1977 | Carles Ibàñez i Fina                  |
| 1951 | Ignasi Ponce de León i Castell         | 1977 | Joan L. Vives i Corrons               |
| 1951 | Gaspar Alomar i Guinart                | 1978 | Maria Teresa Jiménez de Anta i Losada |
| 1951 | Josep M. Masriera i Sagalés            | 1978 | Carles Piqué i Vidal                  |
| 1952 | Juan Jiménez-Castellanos y Calvo-Rubio | 1982 | Cristóbal Zaragoza Fernández          |
| 1954 | Àngel Latorre i Rios                   | 1983 | Bartomeu Nadal i Moncadas             |
| 1954 | Fèlix Pumarola i Busquets              | 1984 | Elisabet del Amo i Laforga            |
| 1954 | Carles Soler i Durall                  | 1984 | Francesc X. Cabañes i Sanz            |
| 1954 | Felip Bastos i Mora                    | 1984 | Gerard Martí i Rodríguez              |
| 1955 | Francesc Salamero i Raymundo           | 1985 | Miquel Vilardell i Tarrés             |
| 1959 | Juan Ocaña Sierra                      | 1985 | Josep Vidal i Tort                    |
| 1960 | Maria de la O. Rodríguez i López       | 1989 | Roser Monforte i Martínez             |
| 1960 | Frederic Corominas i Beret             | 1989 | Lluís Salleras i Sanmartí             |
| 1962 | Ricard Pons i Bartran                  | 1990 | Joan Faig i Garrober                  |
| 1962 | Pere Costa i Batllori                  | 1991 | Margarida Luna i Descalzo             |
| 1964 | Pedro Páramo González                  | 1992 | Manuel Escudé i Aixefà                |
| 1964 | José de Portugal Alvarez               | 1992 | Conrad Curtó i Soler                  |
| 1964 | Antoni Subias i Fages                  | 1993 | Miquel Vilardell i Ynaraja            |
| 1965 | José M. Usandizaga Pombo               | 1993 | Josep M. Campistol i Plana            |
| 1967 | Antoni Rodríguez i Torres              | 1994 | Rafael Albiol i Molné                 |
| 1968 | Pere de March i Ayuela                 | 1994 | Daniel Montañà i Buchaca              |
| 1969 | Antoni Secanell i Sala                 | 1994 | Carles Esteve de Miguel i Honour      |
| 1970 | Josep M. Capdevila Mirabet             | 1995 | Manuel Gené i Badia                   |
| 1971 | Maria Beltran i Dubon                  | 1995 | Nicòlau Barquet i Esteve              |
| 1972 | August Corominas i Vilardell           | 1996 | Francesc Ribas i Pontí                |
| 1973 | Antoni Bayés de Luna                   | 1996 | Joan Ribas i Deix                     |

## ACADÈMICS CORRESPONENTS PER ELECCIÓ

|      |                               |      |                                 |
|------|-------------------------------|------|---------------------------------|
| 1932 | Enric Fernández i Pellicer    | 1948 | Enric Humbert i Torrecasana (5) |
| 1932 | Jaume Pi-Sunyer i Bayo        | 1949 | Josep M. Cañadell i Vidal (3)   |
| 1943 | Xavier Farrerons i Co (4)     | 1949 | Josep M. Biel i Casals          |
| 1943 | Josep Soler Roig i Elizaicin  | 1949 | Josep M. Ferrando i Botet       |
| 1946 | Manuel Girona i Callol        | 1950 | Rafael Pulido i Cuchí           |
| 1946 | Jaume Vilahur i Pedrals (3)   | 1952 | Carles Oliveras de la Riva      |
| 1946 | Enric Juncadella de Ferrer    | 1952 | Lluís Batalla i Sabater         |
| 1946 | Felipe de Dulanto Escofet     | 1952 | Josep M. Pigem i Serra (6)      |
| 1948 | Victor Salleras i Linares (3) | 1953 | Jaume Vall i Bañeras            |

|      |  |      |   |
|------|--|------|---|
| 1953 | Miguel Manera Rovira                           | 1990 | Margarida Puig i Riera de Conias (5)      |
| 1954 | Gabino José Sanz-Royo                          | 1990 | Jordi Vives i Puiggros (1)                |
| 1954 | Emilio de la Peña Pineda                       | 1990 | Jordi Puig i Lacalle (3)                  |
| 1958 | Lluís Carol i Murillo                          | 1990 | Miquel A. Nalda i Felipe (3)              |
| 1959 | Joan Pedro-Botet i Pons (2)                    | 1990 | Antoni Nadal i Valldaura (3)              |
| 1959 | Cèsar Ajenjo i Cecília                         | 1990 | Lluís Dauñi i Moreso (2)                  |
| 1959 | Gerard del Río i Pérez                         | 1992 | Marc A. Broggi i Trias                    |
| 1960 | Santiago Tintoré i Ferrer (2)                  | 1992 | Eduard Tolosa i Sarró (2)                 |
| 1960 | Santos de Miguel y del Campo                   | 1992 | Manuel Guix i Pericàs                     |
| 1977 | Manuel Carreras i Padrós                       | 1992 | Ramon Calsapeu i Cantó                    |
| 1977 | Isidre Claret i Corominas                      | 1992 | Manuel Camps i Surroca (6)                |
| 1977 | Santiago Ripol i Girona (5)                    | 1992 | Josep Tomàs i Cabot (6)                   |
| 1978 | Miquel Luera i Carbó (3)                       | 1992 | Simeó Selga i Ubach (6)                   |
| 1979 | Antoni Rodríguez i Arias                       | 1992 | Josep M. Sánchez i Ripollès (6)           |
| 1979 | Josep Ramon Armengol i Miró                    | 1992 | Francesc Jané i Carrencà (5)              |
| 1979 | Ramon Jordi i González (6)                     | 1992 | Cosme Gay i Escoda (2)                    |
| 1979 | Josep Maria Calbet i Camarasa (6)              | 1992 | Josep M. Mascaró i Ballester (2)          |
| 1979 | Jaume Palou i Monzó (3)                        | 1992 | August Moragas y Redecilla (1)            |
| 1979 | Xavier Piulachs i Clapera (3)                  | 1992 | Josep Costa i Lòpez (1)                   |
| 1980 | Joan Torras i Trias (4)                        | 1993 | Manuel Ribas i Mundó (2)                  |
| 1980 | Ramon Trias i Rubies (3)                       | 1993 | Manuel Galofré i Folch (3)                |
| 1980 | Ignasi M. Aragó i Mitjans (4)                  | 1993 | Antoni Gallardo i Ballart                 |
| 1982 | Demetri Pita i Salorio (3)                     | 1994 | Ramon Segura i Cardona (1)                |
| 1983 | Alfred Arruga i Forgas (3)                     | 1994 | Miquel Ingelmo i Morín (2)                |
| 1983 | Lluís Cornudella i Mir (1)                     | 1994 | Adolf Pou i Serradell (2)                 |
| 1983 | Francesc Barnosell i Nicolau                   | 1994 | Joan Rodés i Teixidor (2)                 |
| 1983 | Guillem Mayoral i Ferrero (3)                  | 1994 | Manuel García-Valdecasas<br>i Salgado (3) |
| 1983 | Gerard Manresa i Formosa (2)                   | 1994 | Josep Temprano i Acedo (3)                |
| 1983 | Abelard Guarner i Vila (6)                     | 1994 | Carles E. Torner i Baduell (3)            |
| 1983 | Gabriel Gili i Cirera (3)                      | 1994 | Oriol Casassas i Simó (4)                 |
| 1983 | Maria Teresa Ribera i Martí (1)                | 1994 | Xavier Forn i Dalmau (5)                  |
| 1983 | Josep M. Suñé i Arbussà (5)                    | 1994 | Pau Salvà i Lacombe (5)                   |
| 1983 | Camil Mundet i Torrellas (3)                   | 1994 | Emili Huguet i Ràmia (6)                  |
| 1984 | Juan Carlos García-Valdecasas<br>i Salgado (3) | 1994 | Pere Vallribera i Puig (6)                |
| 1984 | Felip Cid i Rafael                             | 1994 | Josep Adserà i Martorell (6)              |
| 1986 | Ricard Castillo i Cofiño                       | 1994 | Manuel Camps i Clemente (6)               |
| 1986 | Llorenç Mir i Mir                              | 1994 | Josep L. Domingo i Roig (1)               |
| 1988 | Lluís Treserra i Llauredó                      | 1994 | Ferran Garcia-Bragado i Dalmau (2)        |
| 1989 | Miquel Munar i Ques                            | 1994 | Lluís Guerrero i Sala (6)                 |
| 1990 | Francesc Abel i Fabre                          | 1994 | Pere Pardo i Peret (2)                    |
| 1990 | Ramon Balius i Juli (3)                        | 1994 | Pompeu Pascual i Busquets (2)             |
| 1990 | Maria Teresa Gallart i Gallart                 | 1994 | Manuel Cruz i Hernández (2)               |
| 1990 | Joaquim Gironella i Coll                       | 1994 | Manuel Ballester i Boix (4)               |
| 1990 | Josep Lluís Martí i Vilalta (2)                |      |   |
| 1990 | Eulàlia Planas i Domingo (5)                   |      |   |

## ACADÈMICS CORRESPONENTS ESTRANGERS

|      |                                       |      |  |
|------|---------------------------------------|------|--|
| 1943 | Hans Schmidt (Suïssa)                 | 1979 | Aldo Enrique Imbriano (Argentina)            |
| 1946 | Walter Freeman (USA)                  | 1981 | César Pi-Sunyer Bayo (Mèxic)                 |
| 1946 | Marc Iselin (França)                  | 1981 | Monique Sage (França)                        |
| 1948 | Peter Maxwell F. Bishop (UK)          | 1983 | Pedro Simón Rahaf (Xile)                     |
| 1948 | Francisco Cortabarría (Uruguay)       | 1983 | Francis Tayeau (França)                      |
| 1948 | Fernando Milanés (Cuba)               | 1983 | Alberto Emilio Fontana (Argentina)           |
| 1948 | Alberto Oteiza (Cuba)                 | 1983 | José Daniel Luis Minoprio (Argentina)        |
| 1948 | Rafael Pineda (Argentina)             | 1983 | Giovanni Pende (Itàlia)                      |
| 1948 | Eugenio A. Travella (Argentina)       | 1984 | Javier Arias Stela (Perú)                    |
| 1948 | Ludo van Bogaert (Bèlgica)            | 1985 | Jacques Reynier (França)                     |
| 1949 | Cuy Laroche (França)                  | 1986 | J. Stewart Cameron (UK)                      |
| 1949 | Pablo Negroni (Argentina)             | 1986 | Jacques Dubarry (França)                     |
| 1950 | Luis Surraco (Uruguay)                | 1987 | M. Carmelo Martínez (Mèxic)                  |
| 1951 | Pablo Borrás (Argentina)              | 1988 | Dominique Droz (França)                      |
| 1952 | Pierre Mollaret (França)              | 1988 | Kay Clauson (USA)                            |
| 1952 | Jorge A. Taiana (Argentina)           | 1988 | Horacio Rodríguez Castells (Argentina)       |
| 1953 | Robert E. Hemphill (UK)               | 1989 | Jean Berger (França)                         |
| 1953 | Juan Nasio (Argentina)                | 1989 | Herman E. Berrios (UK)                       |
| 1954 | Étienne Bernard (França)              | 1980 | Diego De Caro (Itàlia)                       |
| 1954 | Ricardo Ercole (Argentina)            | 1990 | Albert Escoville (Bèlgica)                   |
| 1954 | Fernando Herrera Ramos (Uruguay)      | 1991 | Víctor Espinosa de los Reyes Sánchez (Mèxic) |
| 1954 | André Meyer (França)                  | 1991 | Francisco Durazo Quiroz (Mèxic)              |
| 1954 | Attilio Omodei Zorini (Itàlia)        | 1991 | Antonio Fraga Mouret (Mèxic)                 |
| 1954 | Eurico Pais (Portugal)                | 1991 | Manuel Velázquez Juárez (Mèxic)              |
| 1957 | Mac Donald Critchley (UK)             | 1991 | Filippo M. Ferro (Itàlia)                    |
| 1957 | Kuhn Mounier (França)                 | 1991 | Marie Claire Gluber (França)                 |
| 1958 | A. Figueiredo Baena (Brasil)          | 1992 | Alredo D. Bonsignore (Itàlia)                |
| 1958 | Alberto F. García (Argentina)         | 1992 | Sergio B. Curri (Itàlia)                     |
| 1958 | René Schubert (Alemanya)              | 1992 | Liberto J. Di Dio (USA)                      |
| 1960 | Philippe Daumet (França)              | 1992 | Adolfo Martínez Palomo (Mèxic)               |
| 1964 | Luigi Piantoni (Itàlia)               | 1993 | Ian A.D. Bouchier (UK)                       |
| 1965 | Jan Brod (República Txeca)            | 1993 | Paul Fleury (França)                         |
| 1972 | Albert Oehling (Alemanya)             | 1993 | José M. García de Valdecasas Rath (Mèxic)    |
| 1972 | Joseph Radermecker (Bèlgica)          | 1993 | Emilio Barragán Hernández (Mèxic)            |
| 1972 | Cecilio F. Románá (Argentina)         | 1993 | Ricardo P. Cabral (Portugal)                 |
| 1972 | Víctor Soriano (Uruguay)              | 1994 | Hugo Arechiga Urtuzuastegui (Mèxic)          |
| 1973 | Arturo Achard (Uruguay)               | 1994 | Carlos Campillo Serrano (Mèxic)              |
| 1973 | Roberto Caldeyro Barcia (Uruguay)     | 1994 | Pelayo Vilar Puig (Mèxic)                    |
| 1973 | Dietrich W. Comberg (Alemanya)        | 1995 | Anthony S. Fauci (USA)                       |
| 1973 | Salvatore Donati (Itàlia)             |      |  |
| 1974 | Jorge-Ricardo Salazar (Argentina)     |      |  |
| 1977 | John Brunedel (UK)                    |      |  |
| 1977 | Carlos Heredia García (R. Dominicana) |      |  |

## ALTRES ACADÈMICS CORRESPONENTS

- \* Acadèmics Numeraris de les altres Acadèmies de Medicina d'Espanya.
- \* Per raó del seu càrrec:
  - Degans de les facultats de Medicina de les Universitats Catalanes.
  - President de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (ACMCB).
  - Delegats de ACMCB a les Províncies de Tarragona, Girona i Lleida.
  - Director del Servei Mèdic del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.
  - Metges Directors dels Serveis Sanitaris de l'Ajuntament de Barcelona.

## **MEMBRES PATROCINADORS DE LA REVISTA DE LA REIAL ACADEMIA 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

|   |    |
|---|----|
| MEMORIA DEL AÑO ACADÉMICO 1995. J. Tornos Solano .....  | 3  |
| DISCURS INAUGURAL: TERAPÈUTICA EN EVOLUCIÓ. LA MEDICACIÓ<br>ANTIHIPERTENSIVA. J.A. Salva i Miquel .....   | 15 |
| ALOCUCIÓ DEL PRESIDENT J. LAPORTE .....   | 21 |
| <b>ARTÍCLES</b>   |    |
| PASTEUR I LA VETERINÀRIA. J. Sèculi i Brillas .....   | 23 |
| DIOXINAS: PERSPECTIVA ACTUAL DE SU TOXICIDAD. ¿QUÉ SABEMOS<br>Y QUÉ NECESITAMOS SABER? J.L. Domingo y J. Corbella .....   | 29 |
| <b>ORIGINALS</b>  |    |
| NUEVOS ASPECTOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA: MECANISMOS<br>ACTIVOS DE LA RED TRABECULAR Y DEL CANAL DE SCHLÉMM<br>EN LA EVACUACIÓN DE HUMOR ACUOSO. A. Gual y X. Gasull ..... | 41 |
| <b>TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT</b>  |    |
| LLIBRES REBUTS .....  | 53 |
| <b>"IN MEMORIAM"</b>  |    |
| NÉSTOR LUJAN I FERNÁNDEZ .....  | 55 |
| LLUÍS MIRAVITLLES I TORRAS .....  | 57 |
| OBITUARI .....  | 58 |
| COMPOSICIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA .....  | 59 |