

TENDENCIAS DE LA MEDICINA*

ALFREDO LANARI (1910-1985)

En la invitación que recibí para iniciar este simposio se me indicaba que mi tarea era prever, casi corresponde decir adivinar, las tendencias de la investigación médica en el año 2000 y cuáles eran las posibles adquisiciones que se hubieran realizado para esta fecha. Es un poco dejar volar la imaginación.

En el año 1950 apareció en el *British Medical Journal* un número dedicado al avance que se había producido en la medicina durante los primeros cincuenta años del siglo XX. Fue casi una sorpresa agradable leer que la Argentina figuraba dos veces en ese progreso. Explícitamente por la transfusión de sangre citratada con Agote y tácitamente en la relación hipofisaria pancreática y el resto de la constelación endocrina en la diabetes mellitus con los trabajos de Houssay y colaboradores. Esperemos que algún número del *British Medical Journal*, o alguna otra revista, porque no podría ser *Medicina (Buenos Aires)*, del año 2000 se mencione también a la Argentina como formando parte de las naciones que contribuyeron al progreso de la medicina en la segunda mitad del siglo.

Hemos pasado ya prácticamente la tercera parte de estos 50 años y es interesante imaginar qué nos deparará el futuro. Creo que se podría suponer que unos cuantos problemas que ahora existen estarán resueltos y creo que lo más útil para la discusión será recorrer los caminos de los distintos campos de la medicina en los que presumiblemente habrá grandes modificaciones. Uno de ellos es la Genética Médica. No voy a hablar de Genética como especialista, puesto que no lo soy, sino de los peligros que la Medicina con sus adelantos representa para la constitución

genética de la humanidad. En realidad, los adelantos de la civilización y la intervención eficaz de la Medicina están relajando la selección natural, o sea, en lugar de dejar que los más aptos, los más capaces sean los que priven en la población, la medicina permite que una cantidad de gente, que en condiciones desfavorables sería eliminada, pueda seguir transmitiendo su material genético defectuoso, y aunque cincuenta años es un lapso demasiado corto desde el punto de vista genético, de todas maneras dentro de cincuenta años nos encontraremos con una constitución genética de la población inferior a la que se tiene en el momento actual.

Muchos investigadores han emitido su opinión sobre estos problemas. Medawar, por ejemplo, no se manifiesta tan pesimista a ese respecto. Uno de sus argumentos es el siguiente: "El proceso de deterioro genético de la humanidad se mide en una escala en la cual cada unidad es una generación mientras que el grado de progreso de la medicina se mide en una escala en la cual las unidades son los años". Así que lo que en este momento podría pensarse fundadamente que conduciría a un desastre es posible que la medicina del futuro tenga también ya un método para resolverlo. Por consiguiente, el hecho de que la medicina permita que algunos individuos afectados de ciertas enfermedades genéticas se reproduzcan, puede contrarrestarse evitando médicamente que se manifieste la enfermedad fenotípica, y lo que sería mucho mejor, evitando que se apareen los fenotipos defectuosos con otros portadores de genes inadecuados. Medawar señala que si ello atenta contra derechos elementales de los seres humanos, a su vez nadie le ha dado a los seres humanos el derecho de procrear seres defectuosos mental o físicamente. Es interesante también mencionar una acotación de Linus Pauling, quien dice que es posible que, a la gente que está genéticamente capacitada para

*Conferencia dictada el 18 de julio de 1969 en el Simposio organizado por la Asociación de Facultades de Medicina de la República Argentina.

actuar en ambientes desfavorables, los cuales, por acción de la civilización son cada vez menos, sería mejor liberarla de esa ventaja genética que les era útil antaño, pero que ahora está demás². ¿No sería mejor echar por la borda ese lastre inservible y adquirir otros caracteres útiles? Por ejemplo, dice Pauling que se requieren nueve aminoácidos, los llamados esenciales en la alimentación, los otros los sintetizamos. Sería más económico que no sintetizáramos ninguno y que los recibáramos en la alimentación y con ello "seríamos más livianos, no necesitaríamos respirar tanto para suministrar la energía extra que se necesita para manufacturar los aminoácidos esenciales y las vitaminas".

Observemos la embriología y los problemas del desarrollo celular y tisular. En realidad esto significa adentrarse en el campo de la biología molecular, "que otra cosa pueden ser las enfermedades sino moleculares", dijo en alguna ocasión Waddington y lo mismo se aplica a la biología. En realidad quien debe merecer el nombre de molecular es el nivel del estudio que se realiza y no el campo que se estudia. Así la biología puede ser sistemática, celular, molecular, etc. de acuerdo al método que utiliza el investigador.

Se ignora en el momento actual, por ejemplo, como un gen comienza a actuar y porqué en un momento determinado del reloj vital deja de actuar. Las moléculas de Crick denominadas *gradient molecules* y cuya concentración determina la forma de un organismo y que se siga el plano de la construcción, no se sabe como actúan³. El arquitecto sería el que determina el plano pero las moléculas mencionadas serían las que determinan que la información del mismo sea ejecutada y de como se lleva a cabo la construcción a nivel multicelular. Posiblemente, según Crick, se verán progresos considerables y sorprendentes en este sentido, tanto en cuanto en otros problemas como ser la adhesión entre las células, como se gobiernan las moléculas que pasan de célula a célula y las migraciones celulares.

Otro campo que se moviliza rápidamente es el estudio de la acción nerviosa en la periferia, transformando, por ejemplo, los músculos blancos en rojos o viceversa, etc. y las sustancias que se desprenden de las terminaciones nerviosas para mantener el "trofismo" celular. La neurofisiología sobrepasa el estudio biofísico de

los fenómenos nerviosos para profundizar el estudio de la acción plástica o trófica del nervio que se ejerce permanentemente sobre los efectores. Es posible que un futuro cercano o lejano se consiga producir la regeneración de los cordones nerviosos medulares y asegurar la cuestionable regeneración de los nervios periféricos cuando la lesión toma los grandes troncos. La memoria, objeto de estudio intensivo, podrá encontrar algún mecanismo de activación farmacológica, pues en los mamíferos parece más lejano el día en que se pueda transmitir químicamente la información.

Ya dentro de los grandes problemas que son propios de la medicina y que a ella corresponde solucionar, ninguno es tan urgente como los de la psiquiatría. Es evidente que en un mundo racional, como señala Linus Pauling, muchas de las causas que determinan la existencia de enfermos psiquiátricos desaparecerán; es decir en un mundo regido por una conducta racional de los individuos y de los gobiernos, los factores psicogénéticos que influyen en el desencadenamiento de las neurosis desempeñarían un papel menos importante. A propósito, les llamaré la atención que para Linus Pauling todos los gobiernos son inmorales, inclusive el de su propio país, y también el de la Unión Soviética². En el mundo racional de Pauling, es muy posible que podrían desaparecer muchas de las enfermedades mentales de hoy día pero, es probable, según sostienen quienes tienen un criterio un tanto organicista al respecto, que tanto por perturbaciones de grupos celulares a distancia cuanto por factores intrínsecos del metabolismo de las células nerviosas seguirán existiendo determinadas enfermedades mentales, a cuyo tratamiento una medicina más adelantada podría ayudar. No creo que sea muy importante en este sentido, el descubrimiento de algún afrodisíaco eficaz, que es un campo virgen de subsidios como señala Crick³, tanto para el bienestar de la población como para la neurosis.

Respecto a las enfermedades infecciosas el panorama que se presenta para el año 2000 es francamente optimista. Si bien es cierto que tenemos en el momento actual una patología totalmente desconocida para los grandes médicos de hace 25 a 30 años, es cierto también que continuamente aparecen nuevas formas de contrarrestar la acción de gérmenes que anteriormente eran despreciados o inexistentes como elementos pató-

genos. Los que trabajamos en un ambiente donde existen enfermos especialmente predispuestos a este tipo de enfermedades infecciosas antes no conocidas, como lo son los renales crónicos o en donde se realizan trasplantes de órganos e inmunosupresión, vemos aparecer una patología con gérmenes que hace 25 años ni siquiera sabíamos que existían. Tengo que reconocer que en la década del 40-50, cuando era yo un médico con cierta experiencia, no sabía que era, por ejemplo, el *Pneumocystis carinii*, y después, cuando supe de su existencia, creía que el *Pneumocystis carinii* era un protozoo que invadía la carina bronquial mientras que resulta que tenía esa denominación porque el señor que lo descubrió se llamaba Carini. En el momento actual, por el contrario, un residente de primer año sabe que un individuo que está bajo inmunosupresión y que recibe grandes dosis de corticoides, una de las causas por las cuales el individuo puede morir de insuficiencia respiratoria es por ese protozoo, al que no se lo reconocía como elemento patógeno.

Otras entidades que han cobrado importancia son las micosis profundas por *Candida*. Actualmente, es cosa de todos los días la septicemia por *Candida* o por bacterias como *Klebsiella* o por el *Aerobacter aerogenes* (*Enterobacter*), contra los cuales tenemos una terapéutica de sólo cierta eficacia. Sin embargo es dable esperar que pronto aparezcan nuevos antibióticos o quimioterápicos germicidas que resuelvan el problema de la resistencia natural o por mutación de los gérmenes comunes y de los denominados "oportunistas". Por el contrario, respecto a los virus, a pesar del Interferón, la Rimantadina, etc. no existe todavía ninguna posibilidad práctica de actuar contra ellos, sino preventivamente. Con todo, soy optimista para el futuro, pues se trata de destruir y en eso el género humano siempre ha demostrado una extraordinaria capacidad, y aún los virus sabrán algún día de la ferocidad humana.

Aunque, como dice Crick, la biología molecular no ha significado hasta ahora ningún avance con aplicaciones prácticas a la medicina, es en ella donde el problema del cáncer puede encontrar una solución. Además, muchas veces los grandes adelantos de la medicina se han hecho sobre una base empírica y la base empírica nos ha permitido posteriormente conocer lo que existía dentro del trastorno o perturbación celular. Todos sabe-

mos que la penicilina no fue descubierta a través de una hipótesis en la cual una determinada fórmula química permitiría lesionar la membrana de los gérmenes Gram positivos, sino que fue descubierta por un hecho empírico y casual. Posteriormente la biología bacteriana fue, a su vez, mejor conocida al estudiarse la acción de los antibióticos, de modo que se produjo una fertilización cruzada de ambos campos. Es posible que si tenemos buena suerte se produzca algún descubrimiento empírico antitumoral, tal vez un hallazgo casual y que como consecuencia del descubrimiento se conozca realmente cuál es la causa y patogenia del desarrollo tumoral y tal vez su curación. Otro camino posible sería poder activar algún gen inhibidor de la proliferación celular o inhibir la sustancia que impide la acción de genes inhibidores.

Respecto a los injertos de órganos, siento una cierta repugnancia al hablar de injertos en 1969; no de hacerlos. Pero creo que hay dos caminos importantes y esos caminos están ya cercanos; uno, el más brillante, el mejor, sería la posibilidad de disminuir la individualidad del órgano a injertar, manteniendo al receptor en perfectas condiciones, cosa que teóricamente no sería imposible de acuerdo a los ejemplos bacterianos. Se podría tratar que el órgano a injertar recibiera y admitiera ADN del receptor y perdiera su identidad asemejándose entonces al receptor. Con ello evitaríamos todo el problema de las complicaciones de la inmunosupresión. Por otro lado, con este último camino, que es el que seguimos actualmente, pues es el único que ha dado resultado, disminuimos la capacidad del receptor de mantener su yo en lugar de hacer perder el yo al órgano donado. Con toda seguridad los adelantos de la inmunosupresión están ya a la vista y los resultados mejoran día a día, pero este camino es teóricamente inferior al anterior.

Es evidente que el régimen dietético, sobre todo por los resultados de los estudios demográficos, será uno de los caminos para demorar la arterioesclerosis, la principal causa de muerte en el momento actual. Pero eso no es más que un método de retrasar el proceso de envejecimiento que se produce en cualquier individuo al cabo de pocos o muchos años y cuyos efectos dependen muchas veces de la mala suerte, por ejemplo, de tener alguna plaquita mal colocada en una coronaria. De todas maneras, el aumento de la

expectación de vida determinará que la arterioesclerosis sea cada vez más el problema número uno de la medicina. Con un régimen adecuado o una modificación de las lipoproteínas se podrá llegar a que la arterioesclerosis sea sólo un achaque de la vejez y no de la madurez como pasa actualmente en los países desarrollados. Pero creo que hay que buscar otras soluciones desde el punto de vista preventivo y aún de la curación de las complicaciones del individuo que presenta un avanzado grado de arterioesclerosis. El descubrimiento de sustancias anticoagulantes que puedan producir una efectiva incoagulabilidad sin los peligros de los anticoagulantes actuales, tendrá una importancia extraordinaria y ello sin que la vieja hipótesis de Rokitansky o la más moderna de Duguid están aceptadas en su totalidad. Personalmente creo que este es el camino más fructífero para la medicina geriátrica.

En todo este panorama de grandes acontecimientos a suceder en el futuro cercano, sin embargo, hay algunos matices oscuros, tal vez más filosóficos que médicos. Pickering señala que la meta de la medicina es la de conseguir una vida indefinida, tal vez con el hígado, corazón o las arterias de algún otro, aunque seguro sin el cerebro de otro, lo cual produciría un aumento de viejos mentalmente seniles⁴. Pickering dice textualmente: "*I find this a terrifying prospect, and I am glad that I shall be dead and will have ceased to make my own contributions to this catastrophe long before it happens*". Propone con "humor" inglés que cese la investigación que podría originar este estado de cosas y a ese respecto cabe recordar que Osler también en vena humorística, proponía a principios de siglo que no se permi-

tiera vivir más allá de los 60 años, posiblemente recordando a Shakespeare: "*..second childishness, and mere oblivion sans teeth, sans eyes, sans everything*"⁵.

Para terminar, quisiera recordarles una historia mitológica. Eos, la diosa de la aurora, obtuvo de Zeus la promesa que su amante Titón o Titono, un simple mortal, viviría eternamente. No fue lo suficientemente inteligente para pedir la eterna juventud de Titón, de modo que el pobre Titono, al correr del tiempo, se volvió totalmente senil y Eos sin saber que hacer con él, lo convirtió en una cigarra⁶.

Nuestra actividad médica debe tener por objeto, como lo fue siempre, la de extender la vida en condiciones adecuadas pero sin prolongar la senilidad.

Bibliografía

1. Medawar P. Genetics and the Medicine of the Future. *J Mount Sinai Hosp* 1969; 36: 189-93.
2. Pauling L. Medicine in a Rational Society. *J Mount Sinai Hosp* 1969; 36: 194-9.
3. Crick FHC. Molecular Biology and Medical Research. *J Mount Sinai Hosp* 1969; 36: 178-88.
4. Pickering G. Degenerative diseases: past, present, future. In: C. Lyght (ed.). *Reflections on research and the future of medicine*. New York: Merck 1967; 83-9.
5. Shakespeare. As you like it, Act II, Scene VII. "En fin, la última escena de todas, la que termina esta extraña historia llena de acontecimientos, es la segunda infancia y el total olvido, sin dientes, sin ojos, sin gusto, sin nada". Traducción castellana de Luis Astrana Marín. En "A vuestro gusto" [Como gustéis]. Shakespeare. Obras Completas. Madrid: Aguilar, 1961; 1212-3.
6. Mérida JR. Eos. En: *Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano*. Barcelona: Montaner y Simón, s/f, Tomo VIII, pp 453-4.

De esta entrega particularísima del enfermo al médico y viceversa es que surge la ética médica. Si no fuera por ella la ética del médico sería igual a la ética que debe seguir cualquier hombre honesto. Si el enfermo no puede estar seguro de que no hay otro interés en el médico que devolverlo a su salud y que nada puede anteponerse, como lo juraréis dentro de pocos minutos, a este principio tan claro y sencillo, no hay entrega, no hay medicina, sino un trato comercial, desprovisto de nobleza de ambas partes y en el que falta un ingrediente necesario para la curación en buena parte de las enfermedades.

Alfredo Lanari (1910-1985)

Despedida de los graduados. En *Vocación y Convicción*. Alfredo Lanari. Buenos Aires: Fundación Alfredo Lanari, 1995, p 70.

La evaluación médica y la región ventromedial prefrontal del cerebro

Antonio Damasio en su libro *El error de Descartes* (Buenos Aires: Andrés Bello, 1995) describe el caso de un señor Elliot que fue operado de un meningioma frontal. El comportamiento social de Elliot cambió totalmente y de ser un individuo profesionalmente exitoso pasó a cometer una serie de errores que lo llevaron a la ruina. Lo interesante es que múltiples test para comprobar si existía un trastorno de la inteligencia o una reducción de los conocimientos resultaron totalmente normales. Esto le ha servido a Damasio para postular una hipótesis sobre la necesaria congruencia entre la racionalidad y los sentimientos en las tomas de decisiones.

He insistido repetidamente que la certificación de profesionales médicos exige una evaluación y que los exámenes no son suficientes para esta evaluación sino que se hace necesario el aval de una institución donde el profesional desarrolle una labor médica.

Mi impresión es que enseñamos calistenia y estrategias de pizarrón cuando queremos que se aprenda a jugar fútbol y evaluamos condiciones "físicas" y estrategias de pizarrón, no el juego de la medicina en nuestros exámenes. La asistencia médica es toma de decisiones, se decide sobre opciones que se plantea el médico en ese momento, no se decide sobre opciones que plantea otro. Uno puede decidir adecuadamente entre opciones pero ser incapaz de plantearse las opciones pertinentes o ser incapaz de descifrar el código del paciente o de los exámenes complementarios. Poco importará pues si toma decisiones correctas sobre opciones teóricas o aun falsas.

Las decisiones exigen opciones previas. ¿Cómo se eligen las opciones adecuadas?. Las opciones o alternativas diagnósticas exigen imaginarse la realidad; imaginar distintas realidades y predecir su probabilidad es un aspecto racional y de conocimientos. Pero esas diferentes probabilidades deben ser sometidas a juicios de valor, importancia, trascendencia de la decisión equivocada, valor individual y social de la decisión, enfoque ético-moral y aun económico; todo esto sólo se descubre "jugando" a la medicina, no en la "preparación física" o en el "pizarrón" de los exámenes.

Imaginar realidades adecuadas es ser capaz de descifrar el lenguaje de la historia clínica, el de la semiología y el de los exámenes complementarios. Se descifra el lenguaje como Champollion y se descubren los signos y se eligen las opciones como Sherlock Holmes. El método de Sherlock Holmes es como lo señala Peirce el de la abducción, no es la deducción de lo general a lo particular, ni la inducción de particulares a la generalización, es simplemente de lo particular a lo particular.

Descubrir si los médicos no tenemos una "lesión" ventromedial prefrontal sólo se descubre en la práctica, no en los exámenes. Los exámenes están diseñados para facilitar la acción de los evaluadores.

La certificación es una gran responsabilidad, no puede quedar limitada a evaluar "capacidades físicas" y "estrategias de pizarrón".

Hemos propuesto como método de examen que los aspirantes a ser certificados narren una historia clínica, propongan las opciones diagnósticas y las decisiones de ellas emanadas con el diseño habitual de elección múltiple y señalen cuál es la respuesta correcta y en qué casos particulares esa respuesta correcta es falsa o inadecuada. Saber gramática no es sólo saber las reglas, sino saber también las excepciones.

Reconozco que esto no es fácil de evaluar y exigirá más trabajo que la simple grilla que analiza el número o los números de las respuestas. Este método podrá sustituir eventualmente el aval cuando no exista o no se confíe en él pero sólo en la actividad médica se podrá evaluar la responsabilidad, el sentido común, la dedicación, la capacidad docente con colegas y pacientes, la aplicación de los conocimientos y la habilidad manual. La calidad médica exige todo esto, no alcanza a asegurarla el simple resultado de un examen de conocimientos.

Tampoco los avales servirán si no se otorgan responsablemente. Las instituciones en condiciones de otorgar avales deberán ser acreditadas para ello. La acreditación sólo deberá darse cuando se cumplan las condiciones de poder evaluar la responsabilidad, la dedicación, la capacidad docen-

te con pacientes y colegas, enfermeras y auxiliares y familiares de los pacientes, la destreza en el examen clínico y los procedimientos, la afectividad y la racionalidad en la relación médico-paciente y los comportamientos éticos.

La acreditación se perderá si se descubre falsedad en los juicios favorables del aval. Esta pérdida de la acreditación debería hacerse pública y por otra parte la institución avaladora debería hacerse co-responsable junto con las entidades certificadoras ante la justicia en caso de que el médico certificado fuera objeto de querrela por mala práctica. Todo esto con el objeto de crear conciencia de la responsabilidad que se asume en la evaluación.

En la administración pública la corrupción es robar y el enriquecimiento ilícito, en medicina la corrupción es la irresponsabilidad de no cumplir las obligaciones y falsear informes o resultados.

Alberto Agrest

Castex 3575, 1425 Buenos Aires

While change is the law, certain great ideas flow fresh through the ages, and control us effectually as in the days of Pericles. Mankind, it has been said, is always advancing, man is always the same. The love, hope, fear and faith that make humanity, and the elemental passions of the human heart, remain unchanged, and the secret of inspiration in any literature is the capacity to touch the cord that vibrates in a sympathy that knows not time nor place.

A pesar de que el cambio es ley, algunas grandes ideas fluyen frescas a través de los tiempos, y nos controlan eficazmente como en los días de Pericles. Se ha dicho que la humanidad avanza constantemente pero el hombre es siempre el mismo. El amor, el miedo y la fe que hacen a la humanidad, y las pasiones elementales del corazón humano, permanecen sin cambio, y el secreto de la inspiración en toda literatura reside en la habilidad de tocar la cuerda que vibra en una empatía que no conoce tiempo ni sitio.

William Osler (1849-1919)

Houssay y la investigación biomédica

Estas reflexiones celebran el cincuentenario del Premio Nobel conferido al Profesor Bernardo A. Houssay en 1947. Se refieren, centralmente, a la investigación biomédica en la perspectiva de su espíritu y de la historia de su tiempo. Por investigación biomédica se entiende toda aquella que atañe a la biología y la fisiología más la química y la física relacionadas (bioquímica y biofísica), proyectándose al conjunto de la medicina en sus variados aspectos teóricos, básicos y clínicos.

Desde el tiempo de Galeno, creador de la investigación fisiológica experimental¹, la investigación en todas las áreas de la biología y la medicina se expandió sin descanso a lo largo de estos casi dos mil años, con ritmo y resultados variables según los países y los tiempos, y también según los hombres que la practicaron. En un principio se trataba de resolver los mecanismos fisiológicos del organismo pero luego se fueron agregando el estudio de la contracción de las enfermedades y su difusión y epidemiología, las características de sus agentes causales —parásitos, microbios, virus, tóxicos, factores ambientales, transcurso del tiempo— y la búsqueda y el hallazgo, a veces por serendipismo, de causas y mecanismos determinantes de enfermedades todavía desconocidos. Al mismo tiempo, la tecnología cambió en forma desconcertante, desde la más simple hasta la obligada por la biología molecular.

La progresión de los conocimientos se cumplió inexorablemente en un continuo, con una singular aceleración circunstancial impulsada por algunos grandes hombres, como William Harvey, no el único, y ocasionalmente interrumpida por fatalidad de la historia. Dicha progresión está sujeta a la influencia de factores de múltiple naturaleza, económicos, políticos o inherentes a la organización de la propia investigación, a la cual corresponde aportar los esquemas para su defensa y solución de los problemas que en su constante avance la acechan.

Dada la multiplicidad de senderos por los que avanza la investigación biomédica no puede esperarse un paralelismo estricto entre ellos, ni en celeridad ni en logros, aunque todos ansíen encontrarse algún día en un "punto omega", donde las ciencias hayan resuelto todas sus búsquedas, lo que en realidad no existe, ni existirá.

Como en todas las ciencias el avance en la investigación biomédica se integra en quantas, cada una producto, o por lo menos fuertemente influida, por la que la precede. Como dice Ortega y Gasset *el pasado no perdona*, y por eso, si pretendemos bosquejar la conducción de la investigación biomédica en la era de Houssay, debemos comenzar recordando cómo se cumplía en ese inmediato pretérito.

Aquí hubo uno de esos hombres singulares, o empleando una terminología más moderna, *de excelencia*, que, como Harvey (reconociendo las proporciones a que obliga la historia) imprimen a su época, en el campo en que operan, un carácter singular. Ese hombre fue Houssay. Su historia todos la conocen y no es preciso agregar sino unas pocas palabras.²⁻³ Omitiendo, por lo ínfimos, algunos borrosos intentos previos, fue el primer fisiólogo argentino que publicó un trabajo de investigación fisiológica experimental en este país. Fue en 1915. Trataba de la poliuria hipofisaria en batracios⁴, iniciando una larga serie de trabajos sobre los extractos hipofisarios, reunidos en su tesis de profesorado, merecedora del Premio Nacional de Ciencias⁵ en 1922 y un conjunto mucho más amplio de investigaciones endocrinológicas en el sapo⁶. Esos extractos hipofisarios eran los del lóbulo posterior, pues en esos primeros tiempos había decidido no ocuparse de los del lóbulo anterior, cuya importancia reconoció desde el principio, postergándolos "hasta obtener resultados bien seguros, convencido como estoy de la inocuidad de las publicaciones prematuras".⁵

Además de profesor de Fisiología, Houssay era, desde 1919, Director del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. En ese Instituto, bajo su dirección personalmente participativa, trabajaban sus discípulos, ex alumnos y ayudantes de trabajos prácticos, casi todos ejecutando su tesis de doctorado y aunque de hecho lo eran, por lo menos transitoriamente, ninguno se consideraba un "investigador". No obstante, con el tiempo no pocos alcanzaron esta honrosa investidura. Por esta actividad no gozaban de sueldo. Muchos lograron un premio interno. Uno, al igual que el maestro, alcanzó el Premio Nobel.

Los años borran muchos recuerdos y para retrotraerse a esos tiempos *de antes* convendrá describirlos con cierta detención, aunque sea a uno solo como muestra, para evitar las dudas insolubles

que ahora se nos plantearían si tratáramos de evocar cómo el Reverendo Hale manejaba su yegua y el caño. Por lo pronto debe saberse que la mayoría de las huestes de Houssay llegaba a su Instituto soñando con algún descubrimiento, pero ignorante de toda tecnología experimental. El mismo asumía la enseñanza desde los primeros pasos, dándose el caso singular de un gran maestro enseñando codo a codo al más ignorante de los discípulos, y no sólo a uno, sino a muchos. Los temas de las investigaciones eran de extraordinaria variedad, y se cumplían en ranas, sapos, perros, ratas, conejos, cobayos y ocasionalmente un gato y hasta algún caballo, una cabra, una oveja o una vaca, y no dejaban de lado ninguna función del organismo, comprendiendo la fisiología endocrinológica, metabólica, circulatoria, digestiva, nerviosa, renal, dentaria, etc. No existen estadísticas, pero es casi seguro que todo trabajo iniciado se terminaba y se publicaba. Para que el lector tenga una muestra de los trabajos de aquellos tiempos me atrevo a sintetizar uno que conozco bien, pues fue mi tesis de doctorado en medicina, titulada *Papel de la hipófisis en la regulación de la diuresis. Estudio experimental en el Bufo arenarum Hensel*⁷, iniciado en el año 1934. Como es natural el proyecto del trabajo fue trazado por el propio Houssay, y consistía en resolver los siguientes puntos, en aquellos tiempos sujetos a ardua controversia; 1) si la llamada poliuria hipofisaria era debida a lesión hipofisaria o tuberal; 2) si era consecuencia de un aumento de la permeabilidad cutánea o por un mecanismo renal; 3) cómo se cumplía la acción antidiurética de la supuesta hormona pituitaria, y 4) si los resultados obtenidos en el sapo eran válidos para los mamíferos. Comencé el trabajo aprendiendo la técnica de la hipofisectomía en el sapo, en un principio practicada por el propio Houssay. Como parte complementaria, la orina acumulada en la vejiga y la cloaca era recogida a intervalos de 24 horas cosiendo una jareta perianal para obligar la retención urinaria. Durante toda la observación los animales eran mantenidos en jarros individuales.

Utilicé más de mil sapos y después de dos años llegué a las siguientes conclusiones⁷: 1) La poliuria es debida a la extirpación del lóbulo nervioso de la hipófisis; el lóbulo anterior no participa en este efecto. 2) La poliuria es corregida por los extractos comerciales del lóbulo nervioso (pitresina) o de una suspensión de lóbulo posterior de los propios batracios (acción antidiurética). 3) La poliuria se cumple por un mecanismo renal, con aumento consecutivo y pasivo de la absorción cutánea de agua. 4) El mecanismo renal consiste en disminución de la reabsorción de agua por el túbulo renal distal, que es regida por la hormona antidiurética, suprimida la cual por la hiposectomía, ocasiona la poliuria. 5) Tanto durante la poliuria como en la antidiuresis ocasionada por la inyección de hormona antidiurética, la circulación en los glomérulos, observada directamente, se mantiene sin variantes. 6) En ambas condiciones, poliuria o antidiuresis, la filtración glomerular medida por depuración de inulina, se conserva normal. 7) Ni el lóbulo glandular de la hipófisis ni la tiroides, participan en este proceso. 8) La absorción cutánea de agua es un proceso pasivo consecutivo a la pérdida renal de agua. 9) La conclusión general de este estudio es que la hipófisis –su lóbulo nervioso o posterior– por medio de su hormona antidiurética, regula el metabolismo hídrico y la diuresis, estimulando la reabsorción de agua en el túbulo distal del nefrón.

Investigaciones biomédicas de este tipo, o mucho más complejas, exigentes de una mayor creatividad se multiplicaban, hasta conducir, desde poco antes de la década de 1930 con las investigaciones sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes, que cimentaron su reconocimiento universal como fisiólogo y el Premio Nobel de 1947. Esto fue la consecuencia obligada de sus dotes intrínsecas como paradigma de la investigación biomédica. Al mismo tiempo, quedó definitivamente consagrado como el creador y arquetipo de la investigación biomédica en este país. Llamémosle, la *investigación houssayana*.

Rodolfo Q. Pasqualini

Sucre 3435, 1430 Buenos Aires

1. Nuland S. Doctors; The biography of Medicine. The paradox of Pergamon, Galen. New York: Alfred A. Knopf, 1988, p 37.
2. Pasqualini RQ. Houssay y el serendipismo. *Medicina (Buenos Aires)* 1981; 41: 827-30
3. Pasqualini RQ. La formación de un fisiólogo: B.A. Houssay. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 681-5
4. Houssay BA. La poliuria hipofisaria. *Prensa Med Argent* 1915; 1: 452-3.
5. Houssay BA. La acción fisiológica de los extractos hipofisarios. 2a Edición, Buenos Aires: A. Flaiban, 1922.
6. Houssay BA. What we have learned from the toad concerning hypophysial function. *N Engl J Med* 1936; 214: 913.
7. Pasqualini RQ. Papel de la hipófisis en la regulación de la diuresis. Buenos Aires: El Ateneo, 1939.

Houssay y el Premio Nobel

Houssay recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1947, –según palabras del Comité Nobel– "por el descubrimiento del papel que juega la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono; se otorgó la otra mitad del Premio a Carl F. y Gerty T. Cori cuyas investigaciones revelaron el mecanismo involucrado"¹.

Ragnar Granit, en su artículo *Discovery and understanding*² relata que el Comité para el Premio Nobel, del cual formó parte durante muchos años, a menudo premia no un descubrimiento puntual sino toda una línea de investigación característica de la época (*a characteristic note of the age*) donde resalta la capacidad del candidato de determinar, tanto por intuición como por lógica, cuál es el próximo paso a seguir en sus investigaciones. Personalmente, pienso que éste fue el criterio que se le aplicó al Premio de Houssay: no se lo otorgaron por el llamado "perro de Houssay", el perro pancreatetectomizado cuya diabetes se corrige con la hipofisectomía, sino por una larga secuencia de experimentos que establecieron las interrelaciones de la hipófisis con el páncreas y otras glándulas endocrinas.

En algún momento se dijo que el interés de Houssay en la hipófisis había surgido inicialmente de la presentación de un caso de acromegalia mientras era estudiante de medicina, donde se hacía resaltar la frecuencia de la glucosuria y aun de la diabetes en esos casos. El hecho es que mientras todavía era estudiante, se dedicó a extirpar la hipófisis primero en la rana, después en el sapo y eventualmente en 34 especies diferentes, en peces, batracios, reptiles, aves y mamíferos, incluyendo el perro. En 1910 (cuando sólo tenía 23 años) su tesis de Doctorado en Medicina trataba de la poliuria hipofisaria en batracios, iniciando una larga serie de trabajos sobre los extractos hipofisarios que le merecieron en 1922 el Primer Premio Nacional de Ciencias (lo que le permitió comprarse una casa). En aquel entonces se atribuía sólo al lóbulo posterior de la hipófisis una acción farmacológica sobre el metabolismo hidrogenocarbonado y se desconocía el papel del lóbulo anterior. Recién en 1929, Houssay describió por primera vez el papel fisiológico del lóbulo anterior con una secuencia de experimentos que lo llevaron al Premio Nobel.

¿Cuál fue esa secuencia de experimentos que llevó a Houssay al Premio Nobel? Se la puede encontrar en su propia revisión en 1942 en *Medicina (Buenos Aires)*³ y en la de Young en 1940 en el *Annual Review of Physiology*⁴ y especialmente en la conferencia al recibir el Premio Nobel⁵. Pero es en su detallada descripción en lo que tituló "Historia de la diabetes hipofisaria"⁶ que se vislumbra mejor las distintas etapas que abarcaron sus descubrimientos.

Antes de 1924: Sólo se conocía la frecuencia de la diabetes en la acromegalia y la acción glicosúrica del extracto de hipófisis.

Desde 1924: Descubierta la insulina en 1922, ya en 1923 Sordelli la preparaba en el Instituto Nacional de Microbiología, hoy Instituto Malbrán, y se la facilitaba a Houssay, lo que le permitió demostrar la marcada hipersensibilidad de los sapos y perros hipofisoprivos a la insulina, trabajos que fueron realizados con Magenta⁷ en 1924 y sólo confirmados internacionalmente tres años más tarde.

Desde 1929: En esa época, entró en escena el lóbulo anterior de la hipófisis al conseguir separarlo del lóbulo posterior. En sapos sólo privados del lóbulo anterior se observó hipersensibilidad a la insulina, la cual desaparecía al implantar dicho lóbulo anterior de sapo o inoculando extractos de lóbulo anterior de mamífero (buey). Estos trabajos se hicieron inicialmente con Potick en el sapo⁸ y principalmente con Biasotti en el perro⁹. Houssay comenta, "recuerdo la gran impresión que nos produjo el comprobar la falta de glucosuria en el primer perro hipofisoprivo durante los tres días siguientes a la pancreatetectomía total"⁶. También en la diabetes inducida en el perro por floridzina se confirmó el efecto atenuante de la hipofisectomía. Estos resultados llegaron a la bibliografía internacional en 1931 con un trabajo en *Endocrinology* de Houssay y Biasotti⁹. A raíz de este trabajo, H.M. Evans (el descubridor de la hormona de crecimiento) se entusiasmó con los experimentos de Buenos Aires, entusiasmo que mantuvo hasta el final de su vida.

En 1936: Durante su viaje a EE.UU. Houssay encontró que se creía erróneamente que 1) no se podía observar la acción diabetógena de los extractos anteriores de hipófisis en animales enteros: Evans hablaba de una diabetes "transitoria" en el perro inyectado con extractos hipofisarios (fenómeno de Evans), y 2) que la anterohipófisis no tenía acción propia sobre el metabolismo de hidratos de carbono sino que actuaba por medio de las hormonas corticoadrenales: Long había podido corregir la diabetes pancreática del perro con la adrenalectomía (el llamado perro de Long). En el primer caso, Houssay explicó en aquel entonces que "la razón de nuestro éxito consiste en que enseguida de la matanza (de los bovinos o sapos) recogíamos la hipófisis sobre nieve carbónica, y las disecábamos y preparábamos los extractos siempre cerca de 0°, guardándolos congelados; habíamos comprobado que a la temperatura ambiente las glándulas o los extractos pierden su acción en pocas horas... De todos los investigadores extranjeros sólo Young siguió nuestros consejos, confirmando nuestros resultados"⁵.

Desde 1937: Debido a las críticas anteriores, Houssay repitió los experimentos con extractos del lóbulo anterior de hipófisis en sapos y perros enteros e hipofisoprivos, añadiendo eventualmente las ratas, una vez que Foglia hubiera vuelto del laboratorio de Selye en Montreal donde en 1938 había aprendido la técnica de hipofisectomía que, en ese animal, no era nada sencilla. Se comprobó que en realidad el extracto hipofisario produce dos clases de diabetes: la diabetes anterohipofisaria propiamente dicha que es la que se observa mientras se inyecta los extractos y la diabetes pancreática metahipofisaria una vez que se lesionan las células de Langerhans: una vez que la anterohipófisis lesionó los islotes, ya no ejerce su acción durante el estado diabético permanente. El extracto anterohipofisario altera también al hígado y al tejido exocrino del páncreas. En el sapo hipofisoprivo se demostró la acción diabetogénica de los extractos en ausencia del aparato digestivo, pulmones, riñón, testículo, ovario y tiroides. La acción diabetogena no se observa en ausencia del hígado y Foglia en 1942, reduciendo paulatinamente la masa del hígado, comprobó que una pérdida de 55% en adelante va disminuyendo paulatinamente dicha acción. En el perro en plena diabetes anterohipofisaria, la hepatectomía produce una caída rápida de la glucemia, y en pocas horas aparecen accidentes hipoglucémicos graves⁶.

En 1942-43. Período en que yo trabajé con Houssay y durante el cual publiqué tres trabajos. El primero trata de la interrelación de la diabetes pancreática con las glándulas endocrinas en el sapo¹⁰. Con el Dr. Houssay operamos cientos de sapos perfeccionando una técnica de pancreatometomía parcial –y con Foglia hacía lo mismo en ratas– lo que permitía la sobrevida de los sapos durante por lo menos 40 días. Esta técnica conducía a una diabetes prolongada cuando se los operaba en invierno; durante los meses de verano, la glucemia volvía a lo normal debido a la regeneración del páncreas remanente. La extirpación simultánea del lóbulo anterior de la hipófisis prevenía la aparición de la diabetes mientras que la subsecuente inyección de extractos anterohipofisarios provocaba hiperglucemia. La adrenalectomía también atenuaba la diabetes, la cual reaparecía al implantar lóbulos anteriores de hipófisis. La tiroidectomía en cambio no tenía ningún efecto.

El segundo trabajo¹¹ trata de la diabetes hipofisaria en perros sin suprarrenales donde se concluye que en perros con páncreas reducido, la inyección de extracto anterohipofisario producía diabetes hipofisaria en perros suprarrenoprivos unilaterales, en suprarrenoprivos totales mantenidos con desoxicorticosterona y en suprarrenoprivos bilaterales mantenidos sólo con cloruro de sodio; muchos de estos perros eran tiroprivos. Estos datos demostraban que la diabetes hipofisaria podía obtenerse en ausencia de suprarrenales y de tiroides, confirmando que la suprarrenal no era indispensable para el efecto diabetógeno de los extractos hipofisarios como pretendía Long¹².

El tercer trabajo¹³ llevado a cabo con Houssay y con Foglia, estudia la cantidad de glucosa necesaria para mantener la glucemia después de la evisceración en perros normales, hipofisoprivos, diabéticos y tratados con tiroides. Esto era un tema controvertido en la literatura de la época porque Soskin¹⁴ sostenía que los animales hipofisoprivos consumían menos glucosa. A pesar de la dispersión de los datos –y del estado calamitoso de los perros– se pudo concluir que similarmente en los cuatro grupos se requería 150-200 mg/kg/h de glucosa para mantener el nivel inicial de glucemia.

Considero que el año (julio 1942 - junio 1943) que trabajé con Houssay coincidió con su mayor rendimiento experimental y el apogeo del Instituto de Fisiología, del cual lamentables acontecimientos lo alejaron pocos meses después...

El misterio rodea al mecanismo de los encuentros de los hombres, de las instituciones, de las teorías y de los ideales. Montreal está a muchos kilómetros de la Argentina: allí estaba yo en 1942. En Buenos Aires, hacía varios decenios que Houssay vivía la investigación experimental. Era lo que yo también sentía. Ese misterio que rige los encuentros en una especie de afinidad electiva hizo que yo leyese un artículo de Houssay que selló mi destino.

¿Cómo vine a la Argentina? Desde 1939 en que me inicié en investigación con Hans Selye en McGill University en Montreal, había oído hablar de los trabajos de Houssay, y de Foglia ya que había estado el año anterior aprendiendo la hipofisectomía en ratas, técnica difícil que Selye había diseñado. Al preparar la discusión de mi tesis sobre "El papel de la suprarrenal en la resistencia general" tuve que consultar los trabajos de Houssay. La *Revista de la Sociedad Argentina de Biología* y sus Resúmenes en los *Comptes Rendus de la Société de Biologie de Paris* —que Houssay traducía personalmente al francés— llegaban hasta la biblioteca de la Universidad de McGill. Yo no sabía castellano y un día mientras recurría a los Resúmenes en francés, por casualidad me alcanzaron un formulario de Beca de la Federación Canadiense de Mujeres Universitarias. Lo llené en base al trabajo de Houssay que estaba consultando. Al año —el día anterior a mi graduación con un Doctorado, Ph.D. en Medicina Experimental— esta Beca me fue otorgada y así fue como llegué a Buenos Aires el 14 de julio de 1942.

Houssay y Foglia me esperaban y sus respectivas esposa y hermana me ayudaron a encontrar una pensión; la única donde nadie hablaba francés o inglés era una de estudiantes, enfrente mismo del Instituto de Fisiología. Allí estuve durante un año.

Houssay me recibió en francés, como a una hija, y siempre, aun mucho después, me habló en francés. En esa época yo tenía 22 años: concurrían al Instituto muchos médicos, investigadores y ayudantes con un promedio de edad de no más de 30 años, y Houssay tenía 55 años: encontré allí un ambiente latino y lo que me pareció una "alegría de vivir" que no existía en mi universidad anglosajona. Houssay cumplía estrictamente el full-time que se había impuesto de 8 de la mañana a 7 de la tarde. Era especialmente cordial con todos los investigadores, con un entusiasmo desbordante por los múltiples temas que dirigía. Siempre parecía tener tiempo para explicar lo que sea y para operar, en especial perros o sapos —le gustaba hacerlo personalmente.

Houssay seguía el curso de los experimentos de cada uno de sus colaboradores y característicamente solía dejarles diariamente un papelito, con una sugerencia, una ficha, una idea, o simplemente "véame BAH" (las siglas que eran también del sapo *Bufo arenarum Hansel*). Otros tal vez lo recordarán como una persona más severa, más austera; de hecho, Sordelli hablando de Houssay mencionaba su "optimismo glacial, expresión de su voluntad inconvencible".

Evans (el descubridor de la hormona de crecimiento) tenía un especial interés en preparar una biografía de Houssay: así me lo manifestó en el Congreso Internacional de Endocrinología en Atlantic City en 1942, al iniciar mi viaje hacia Buenos Aires; allí me pidió de rodillas, literalmente, que le escribiera "diariamente" contándole cómo vivía y qué hacía Houssay. Era obvio que yo no podía hacer eso. De todas maneras, Evans acumuló muchos datos e incluso fotografías de aquella época, material que volvió a la Argentina por iniciativa del Dr. Paladini, quien junto con Ariel Barrios Medina hicieron una importante obra compilando los principales Escritos y Discursos de Houssay⁶. En realidad, yo diría que la vida de Houssay fue su obra y que al escribir sistemáticamente tanto sus investigaciones como sus conferencias él mismo escribió su autobiografía.

En la década del 40, los trabajos de Houssay eran ya conocidos a nivel internacional lo que el eminente fisiólogo norteamericano Carlson expresó en una frase que se hizo clásica "Houssay puso a la Argentina en el mapa mundial de la Fisiología".

Visto retrospectivamente, Houssay hacía la investigación típica de la época, el modelo "extirpación-extracto", es decir, sacar una glándula y recomponerla con su hormona: esto era muy similar a lo que yo había hecho anteriormente con Selye en Montreal. En ambos laboratorios, lo llamativo era la dedicación, la sistematización, y la constancia con que todo lo que se hacía se escribía y se publicaba. Se ha calculado que en el Instituto de Fisiología en esa época se publicaban un promedio de 250 trabajos por año.

Houssay trabajaba en el animal entero, es decir, in vivo. Los tiempos han cambiado y se fue pasando paulatinamente a experimentos in vitro y luego a la biología molecular, lo que parece ser la

orientación predilecta en la actualidad, como si la balanza se hubiera inclinada al otro extremo. Esto ha despertado un llamado de atención (*call for wisdom*) de algunos de los miembros del Consejo de la Unión Internacional de Ciencias Fisiológicas. Durante el Congreso Internacional de este año en St. Petersburgo lo expresaron con estas palabras "los biólogos de hoy parecen geógrafos con un microscopio en sus manos en lugar de un telescopio" pidiendo un vuelco hacia la fisiología integrada¹⁵ —es decir, que la balanza vuelva a su justo equilibrio.

Para terminar, hay que recalcar que la investigación biomédica Houssayana no solamente condujo al Premio Nobel sino que fue la vía seguida por tantos investigadores argentinos que a su vez formaron las nuevas generaciones de fisiólogos que actualmente se destacan a nivel nacional e internacional.

Christiane Dosne Pasqualini

Academia Nacional de Medicina, 1425 Buenos Aires

1. The Nobel Foundation (ed). Nobel: the Man and his Prizes. Amsterdam: Elsevier, 1962, p 237.
2. Granit R. Discovery and understanding. *Ann Rev Physiol* 1972; 58: 1-11.
3. Houssay BA. Acción de la hipófisis sobre el páncreas y la secreción de insulina. Relaciones funcionales entre la hipófisis y el páncreas. *Medicina (Buenos Aires)* 1942; 2: 205-27.
4. Young FG. The pituitary gland and carbohydrate metabolism. *Ann Rev Physiol* 1940; 26: 345-51.
5. Houssay BA. The role of the hypophysis in carbohydrate metabolism and in diabetes. Fundación Nobel, 1947. *En: Escritos y Discursos del Dr. Bernardo A. Houssay. A. Barrios Medina, A.C. Paladini (Compiladores) Buenos Aires: Eudeba, 1989, pp 192-8.*
6. Houssay BA. Historia de la diabetes hipofisaria. *En: Escritos y Discursos del Dr. Bernardo A. Houssay. A. Barrios Medina, A.C. Paladini (Compiladores) Buenos Aires: Eudeba, 1989, pp 158-69.*
7. Houssay BA, Magenta MA. Sensibilidad de los perros hipofisoprivos a la insulina. *Rev Soc Argent Biol* 1924; 5: 389-92.
8. Houssay BA, Potick D. El antagonismo hipófisis-insulina en los sapos. *Rev Soc Argent Biol* 1929; 5: 66-72.
9. Houssay BA, Biasotti A. The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology* 1931; 15: 511-23.
10. Dosne C. Study of interrelationship of pancreatic diabetes with endocrine gland in the toad. *Endocrinology* 1943; 33: 224-8.
11. Houssay BA, Foglia VG, Pasqualini CD. Diabetes hipofisaria en perros sin suprarrenales. *Rev Soc Argent Biol* 1946; 22: 147-58.
12. Long CNH, Katzin B, Fry EG. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology* 1940; 26: 309-44.
13. Houssay BA, Dosne C, Foglia VG. The glucose necessary to maintain the glucemia in eviscerated dogs. *Am J Physiol* 1944; 141: 1-6.
14. Soskin S. The blood sugar; its origin, regulation and utilization. *Physiol Rev* 1941; 21: 140-66.
15. Maryanovich A. Wisdom in physiology. *Nature* 1997; 388: 709.

La principal fuerza de una nación moderna está constituida por la calidad y cantidad de investigadores científicos y técnicos capaces que dispone, pues ellos son el más importante capital y riqueza de un país moderno. Existe un evidente paralelismo entre el desarrollo científico y el adelanto económico y la fuerza real de las naciones en el momento actual.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

Misión y responsabilidad del Investigador Científico, 1961
reproducido en *Ciencia e Investigación* 1996; 49: 105-110