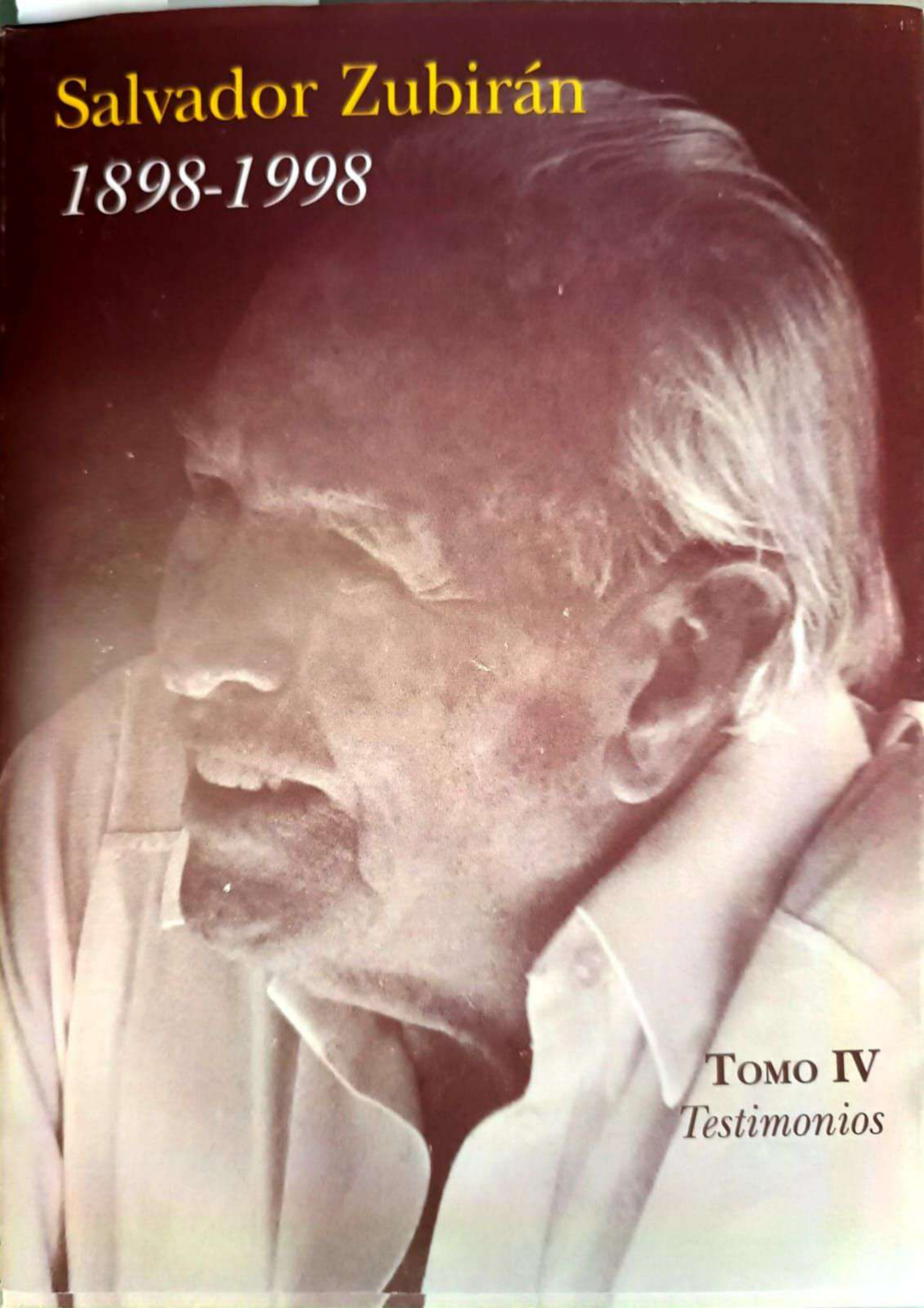


Salvador Zubirán

1898-1998



TOMO IV
Testimonios

SALVADOR ZUBIRÁN EN MIS CINCO DÉCADAS EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA*

Guillermo Soberón

Mi agradecimiento al doctor Héctor Orozco, presidente de la AMINSZ por la amable invitación que me hizo a sustentar la "Conferencia Salvador Zubirán" correspondiente a 1993. Deseo hacer un recuento de lo que he vivido en cincuenta años de observar, apreciar, actuar y, acaso empujar, dentro de mis limitaciones, el desarrollo de la investigación en México, principalmente en el área de la salud. Alguna vez pude expresar que uno de los más altos deleites reservados al ser humano es transitar por los caminos de la ciencia. Este tránsito significa aprenderla, enseñarla, realizarla, organizarla, impulsarla y aplicarla en beneficio de la sociedad. En este recorrido habré de dejar constancia de la presencia permanente, estimulante, aleccionadora e inspiradora de ese gran mexicano a quien se rinde homenaje en esta conferencia. Sirva pues este relato, de carácter muy personal, para dejar testimonio de mi inmensa gratitud al maestro Zubirán y quede constancia de mi enorme fortuna al haber transcurrido muy cerca de tan excelsa figura y de haber podido disfrutar sus sabias enseñanzas.

A más de las vivencias personales que dan cuenta de mi transcurrir en la investigación, me permito aludir sucintamente al desarrollo de la genética, la neuroendocrinología, la anticoncepción y la inmunología, ya que estas trascendentes áreas, que bien ilustran el espectacular devenir de la ciencia biomédica, es algo de lo que me ha tocado presenciar a lo largo de las últimas cinco décadas. También hago mención del desenvolvimiento impresionante de la investigación en el INNSZ y de los grandes avances en la salud de los mexicanos. Ya ambos apartados son consustanciales a la materia de esta disertación.

* Soberón, Guillermo, *Revista de Investigación Clínica*, 1994; 46: 5-24.

Ya que éste no es un trabajo científico, sino más bien remembranzas acumuladas, no pretendo que las fechas y las situaciones que serán referidas se ajusten íntegramente a lo acontecido. Más bien he preferido glosarlas por la impresión que me causaron, que es lo que determina mi recuerdo de ellas.

1943. He señalado un lapso de cincuenta años para este recorrido pues fue en 1943 cuando ingresé en la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y ahí fue donde pude asomarme, así sea por una pequeña rendija, a lo que representaba el fascinante mundo de la investigación médica en aquel tiempo. En mis años de secundaria, o quizá de bachillerato, había sorbido las páginas de *Los cazadores de microbios* de Paul de Kruiff, que tanto impacto produjo en los jóvenes de mi generación. En la carrera de médico cirujano más me impresionaban los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad y, además, pude ver de cerca las correrías de mi padre en la investigación en medicina tropical; bien recuerdo su glosa del trabajo que presentara en 1935, cuando ingresó en la Academia Nacional de Medicina, sobre la erradicación del paludismo en Acapulco, el cual fue incluido en un libro que publicó la UNAM en 1985 sobre trabajos clásicos de investigación realizados por mexicanos. También mantengo vívida la imagen de las interesantes discusiones que, a la mesa, sostenía con Francisco León Blanco y con Salvador González Herrejón, este último médico cubano descubridor del *Treponema herrejoni* como agente causal del mal del pinto, siendo el primero quien predijo que la enfermedad era una treponemiasis, en base a las características de las lesiones cutáneas y en una observación de mi padre, Galo Soberón, que lo llevó a emplear mercuriales y arsenicales como tratamiento, lo cual ya se hacía en la sífilis, pues era conseja popular en Iguala, Guerrero, donde ejerció su profesión durante diez años, que "se limpiaban" los mineros pintos que bajaban a excavar en los yacimientos de mercurio en Huahuaxtla.

1949. Fue en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición donde se fincó mi vocación en la investigación científica. Ahí llegué, en cierta forma, "obligado" por mi padre. Sucede que al terminar mis estudios de médico había tomado dos decisiones: hacerme especialista en medicina interna y realizar estudios de posgrado en el extranjero. No obstante, también estaba convencido de que primero habría de aprender en México todo lo que pudiera y, para esto, me había dispuesto a hacer

una residencia en el Hospital General. Fue ahí donde vino la admonición paterna: “debes ir a ver lo que están haciendo en Nutrición pues he sabido que han introducido importantes innovaciones en la medicina institucional”. A regañadientes fui con una tarjeta introductoria a ver al director de Nutrición, institución que había arrancado en 1946.

Ésta era la segunda ocasión en que yo hablaba con el doctor Salvador Zubirán; la primera se dio en 1947, cuando él era rector de la UNAM y yo consejero universitario estudiante y fui a “pedirle línea” en algún problema de nuestra Casa de Estudios. Mi resistencia para explorar la posibilidad de Nutrición provenía de que en el Hospital General se nos alimentaba una fuerte animadversión contra “los almidonados del nueve”. Recuérdese que el Hospital de Enfermedades de la Nutrición se construyó utilizando como base el viejo cascarón del pabellón 9 del Hospital General que fue “apropiado” para ese propósito. El maestro Zubirán no me dejó alternativa pues, en cuanto se enteró que yo ostentaba el más alto promedio de mi generación, me indicó: “Usted se queda aquí” y en ese sentido instruyó a Roberto Hernández de la Portilla, a la sazón jefe de internos (ahora residentes).

En tanto llegaba mi turno para ingresar, pues en ese tiempo se incorporaba a los internos en tiempos distintos, me cupo la buena suerte de ser enviado al Departamento de Patología en el que, justamente, había asumido la jefatura Edmundo Rojas, después de varios años de entrenamiento en Harvard. Yo me hice el cálculo de que nada perdía en vivir el ambiente de Nutrición, si, al fin y al cabo, persistía en mi necesidad de irme al Hospital General, en donde ya tenía sitio asegurado prácticamente en cualquier momento. A través de la patología aprendí medicina como no había imaginado y a punto estuve de hacerme patólogo.

Pronto olvidé el Hospital General, pues varias cuestiones se me revelaron en Nutrición: una intensa actividad académica, el trabajo en equipo, una sólida fundamentación diagnóstica por medio de estudios de gabinete y laboratorio, la comprobación por autopsia en prácticamente todas las defunciones, la solución quirúrgica en cuanto esta indicación surgía, en fin, criterios que lo llevaban a uno a ser descreído del mito del “ojo clínico”, tan socorrido en la medicina francesa y tan venerado entonces en el Hospital General. Pero, sobre todo, la acuciosidad para la integración del expediente clínico y considerar a la investigación científica y la enseñanza de posgrado como estilos de vida inherentes a la actividad institucional.

¿Quién había impreso tales rasgos de personalidad institucional en Nutrición que, junto con el Hospital Infantil de México y el Instituto Nacional de Cardiología, tan tremendo impacto habrían de producir en la medicina mexicana?

Dos etapas de funcionario importante, jefe del Departamento Autónomo de Asistencia Infantil y subsecretario de Asistencia, vividas de 1938 a 1945, dieron al maestro Zubirán la gran oportunidad de jugar un papel relevante en el desarrollo de la Medicina institucional de México. En la segunda responsabilidad había colaborado con el doctor Gustavo Baz, en lo que fue la gran obra hospitalaria de la década de 1940. Desde esas posiciones pudo concebir y desarrollar el proyecto de crear el Hospital Infantil de México junto con el doctor Federico Gómez, quien fue su primer director; también pudo apoyar al maestro Ignacio Chávez en el establecimiento del Instituto Nacional de Cardiología y, sobre todo, convertir al Pabellón 9 del Hospital General en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Las tres instituciones fueron inauguradas en 1943, 1944 y 1946, respectivamente.

Si bien la idea primordial era proporcionar una atención médica de excelencia, desde un principio se introdujo la educación de posgrado al iniciar las residencias médicas correspondientes y, pronto, surgió de manera natural el desarrollo de la investigación clínica, única modalidad al alcance institucional en ese tiempo.

Fue Salvador Zubirán quien, como rector de la UNAM, creara la Escuela de Graduados de la Universidad y quien diera a las tres instituciones médicas antes mencionadas el carácter de instituciones afiliadas a la máxima Casa de Estudios, a fin de que las actividades de enseñanza que ahí tenían lugar recibieran un reconocimiento académico. Estas acciones denotan la vocación académica del Maestro y su rigorismo científico que siempre le han caracterizado; de ahí su afán, a lo largo de toda su trayectoria profesional, de impulsar la investigación científica.

1951. Terminó mi residencia en Nutrición y me apresto a partir a la Universidad de Wisconsin para estudiar bioquímica. Mi entrenamiento en Nutrición fue intenso y muy instructivo, como el de todos los residentes que por ahí hemos pasado. Pude publicar mis primeros cuatro trabajos de investigación clínica, naturalmente, que es la única que se hacía por ese tiempo y en la que fue determinante la tarea y el liderazgo del maestro Bernardo Sepúlveda. Fueron algunos ensayos sobre drogas de acción antitiroidea con protocolos diseñados por Rafael Rodrí-

guez. Meses antes de culminar mi adiestramiento, me informaron que había sido escogido para hacer estudios de posgrado en endocrinología en Estados Unidos y a mi regreso incorporarme a la Institución en un puesto de base. La recomendación al maestro Zubirán la hizo el maestro Francisco Gómez Mont, con quien colaboré de cerca. Se iniciaron gestiones para conseguir una beca y acomodo en algún prestigiado Departamento.

En tanto llegaba el tiempo de mi partida, se me mandó a trabajar con Pepe Laguna quien, precisamente, regresaba del extranjero para iniciar un laboratorio de bioquímica. La indicación se me hizo en virtud de que ya existía un claro indicio de lo que esta materia habría de significar en el desarrollo de la Medicina en general y de la endocrinología en particular. Ahí, en la estrechez de un minúsculo recinto, encontré mi bolita, pues me percaté de que la bioquímica colmaba mis aspiraciones de lo que realmente buscaba emprender.

La dificultad era cómo decir al maestro Zubirán de mi cambio de planes, cuando ya se había decidido mi camino futuro en la dirección antes indicada. Arengado por Gómez Mont y Laguna me armé de valor y, balbuceando, le expresé al Maestro, como pude, mi nueva determinación. Ahí recibí una gran lección de su parte, pues no solamente aprobó mi petición, sino que la acogió con gran entusiasmo. Me explicó la importancia de las ciencias básicas en el futuro desarrollo de la Medicina, ya entonces tan promisorio, y lo trascendente que podría ser la bioquímica en la Institución. De modo que se me reiteró la invitación a regresar a ella y se cambió el giro de las gestiones iniciadas. Esto postergó varios meses mi partida pero no fue tiempo perdido, pues al tiempo de trabajar como médico de la consulta externa, estudié Física, Química y Matemáticas, bajo la guía conductora de quien sería la compañera de mi vida y madre de mis hijos.

1953. Watson y Crick informaron haber desentrañado la estructura del ácido desoxirribonucleico mediante el estudio cristalográfico por rayos X. Su hallazgo dio la connotación de la doble hélice. El mundo científico se sacudió y se vaticinó una revolución científica de la magnitud de la que se dio en la Física por la elucidación de la estructura atómica. Esta expectativa se cumplió con creces.

Ya en la década de 1940, tiempos en los que se disecaba el metabolismo intermedio y se construían las intrincadas vías metabólicas a través de la caracterización de las enzimas que las constituyen, Beadle, Tatum

y Lederberg habían avanzado en el conocimiento de la genética causando alteraciones metabólicas precisas por la modificación concreta de zonas específicas en el material genético celular, lo cual sentó las bases al postulado "un gene-una enzima".

La doble hélice reveló una inesperada gran simplicidad para lo que se esperaba enorme complejidad, dadas las circunstancias de sabérsele depositaria del fenómeno de la herencia. La estructura resulta de la concatenación de tres moléculas: fosfato, desoxiribosa y una base nitrogenada para constituir cadenas largas; dos de éstas seorean acoplándose en forma precisa, siempre una adenina frente a una timina y una citosina frente a una guanina, pues así embonan los puentes de hidrógeno entre sus grupos funcionales. Esa estructura, repetimos, relativamente simple, dio la pauta para la explicación a nivel molecular, tanto de la perpetuación del genotipo, cuanto la expresión de éste en el fenotipo.

Lo primero quedó claro de los trabajos de Messelson y Stahl (1958) quienes, marcando el DNA con N^{15} demostraron que durante la duplicación celular las cadenas de la doble hélice se separan y cada una forma el molde para la reproducción de su contraparte. Esto último fue claramente establecido el mismo año por Kornberg, con la descripción de la DNA polimerasa, enzima que sintetiza DNA a partir de nucleótidos trifosfatados conteniendo desoxiribosa.

La determinación del fenotipo a partir del genotipo queda inscrita en la expresión del llamado dogma central de la Biología que indica que la información fluye del DNA al RNA y de éste a la proteína. La manera como esto se lleva a cabo fue entendida mediante las aportaciones de Ochoa y Grunberg-Manago (1958) que describieron la polinucleótido fosforilasa que sintetiza RNA a partir de nucleótidos trifosfatados ahora conteniendo ribosa y, de nuevo, un molde de DNA en cadena sencilla, la de Gros (1959) que describió el RNA mensajero, y la de Holley y Khorana que describen el RNA de transferencia.

La ordenación específica, sin equivocación de los aminoácidos que forman las cadenas peptídicas y las proteínas, ya sean enzimas o elementos estructurales, se determina por la ordenación de las bases púricas (A,G) y pirimídicas (T,C) que constituyen palabras de tres letras, los codones, y por lo tanto un vocabulario de sesenta y cuatro palabras. Estos conceptos constituyen el llamado código genético, desentrañado en una espectacular carrera científica emprendida a principios de la

década de 1960 por los laboratorios de Nirenberg en NIH y de Ochoa en NYU.

No obstante, la validez del dogma central en Biología fue cuestionada por la contribución de Temin (1974) al descubrir la transcriptasa reversa que sintetiza DNA teniendo como molde al RNA. Esta enzima presente en los retrovirus es la responsable de la incrustación del VIH en el genoma, lo cual hace del SIDA un padecimiento harto difícil de combatir, entre otros factores.

La manipulación del material genético para dar fundamento a la ingeniería genética ha sido posible desde 1962 en que Arber describió las enzimas de restricción y más claramente con la metodología del DNA recombinante, en lo cual han destacado Herb Boyer y Stan Cohen (1971), entre otros.

Estamos ahora en los umbrales de la terapia transgénica, de hecho ya una posibilidad real. La caracterización del gene de la fibrosis quística por Collins (1989) abre amplias perspectivas para el ser humano. Más todavía, en 1988 se inició un megaproyecto internacional de lo más ambicioso. Se trata de establecer la secuencia de los tres mil millones de bases nitrogenadas que constituyen el genoma humano. Este proyecto, inicialmente a cargo de Watson y ahora de Collins, llevará quince años para su realización y costará tres mil millones de dólares.

1954. En el mes de mayo recibo, en Wisconsin, la indicación del maestro Zubirán de regresar, a México a fin de colaborar con Pepe Laguna en el desarrollo de un laboratorio de bioquímica para apoyar la enseñanza de estudiantes de Medicina que sería construido en Nutrición, bajo los auspicios de la Fundación Rockefeller. Me resistí y se inició una difícil discusión, primero en el género epistolar y ya en agosto, cuando vine a México de vacaciones, en forma personal. La razón que yo esgrimía era que mis estudios se habían planeado de forma tal que en los tres primeros semestres me había dedicado fundamentalmente a obtener créditos en Química, uno de los campos menores que requería; el otro, Biología, me era revalidado en bloque por tener el título de médico. Así, el campo mayor, la bioquímica, recién lo había abordado y no me alcanzaban los créditos obtenidos para hacer la maestría y regresar después a completar el doctorado, como me aseguraba el maestro que podría hacerlo. Me armé de mis mejores cualidades persuasivas y pude convencerle de que sería mucho más útil a la Institución si lograba

completar mi formación. Regresé a Wisconsin con ese cometido. El proyecto de aquel laboratorio de bioquímica no se llevó a cabo.

1956. Regreso a México a establecer el Departamento de Bioquímica en una construcción que se hizo en la azotea del vetusto edificio de la calle de Doctor Jiménez, para lo cual el Maestro había obtenido algunos fondos de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. No contábamos con recursos para el mobiliario ni para el equipo. No era el caso de pensar, ni con mucho, en gastos de operación. Lo único que no faltaba era entusiasmo. Con el maestro Zubirán iniciamos un peregrinar con los directores de empresas químicofarmacéuticas, fundamentalmente transnacionales. Ahí aprendí a pasar la charola, deporte que no he dejado de practicar. Los muebles se adquirieron por un donativo de la Lotería Nacional. El Departamento de Bioquímica fue inaugurado en octubre de 1957, tras un año de esfuerzos por lograr su arranque. No obstante, no hubo tiempo perdido pues hube de enfrascarme en dos empresas de singular importancia.

De una parte, se inició el programa de posgrado para la formación de bioquímicos en el que participaban, además, el Hospital Infantil y el Instituto Nacional de Cardiología y se tenía el apoyo del Instituto de Química de la UNAM. Para ello se contó con un donativo proporcionado por la Fundación Kellogg. A este programa habremos de referirnos ulteriormente.

De otra parte, en ese tiempo se había decidido que lo que quedaba del Instituto de Nutriología, funciones, programas, activo fijo, personal, el edificio de Tacuba, fuera incorporado al Hospital de Enfermedades de la Nutrición. El Maestro me instruyó para que lo ayudara en esa operación y en planear cómo habría de desarrollarse el estudio de la nutrición como problema de salud pública. Ahí recogí su vocación de salubrista que, como funcionario público, había desplegado en los años anteriores. Amplias remembranzas sobre sus experiencias pasadas me sensibilizaron sobre el significado de la salud colectiva, sin que hubiera imaginado entonces que me vendrían muy bien en el futuro. Entre muchas otras cuestiones, me impresionó la encuesta que, sobre el estado nutricional, había realizado en Ixmiquilpan, apoyado por sus estudiantes de la Escuela de Medicina de la UNAM. Lo primero que había que hacer para impulsar la nutrición como problema colectivo era preparar al personal, pues los investigadores de nutriología laboraban, fundamentalmente, en el área de análisis de alimentos y, los más,

habían migrado a otras instituciones. De hecho, algunos trabajos de campo llevados a cabo en la Institución habían sido realizados por investigadores estadounidenses.

Hubo pues que seleccionar a los médicos que trabajarían en esa área y empezar su adiestramiento. Se organizó un curso *ad hoc* en el que fueron reclutados Adolfo Chávez, Angélica Salas, Samuel Castillo y Gilberto Balam. Así pues, 1956 fue crucial, porque ahí se añadieron al perfil del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, conformado por la atención médica, la enseñanza de posgrado y la investigación clínica en gastroenterología, hematología y endocrinología, tanto la investigación básica representada por la bioquímica cuanto la investigación en salud pública, con el estudio de la nutrición en la colectividad. Si bien que ya se había realizado investigación clínica en la desnutrición, principalmente en lo que se refiere a alteraciones endocrinas y hematológicas, un trabajo en relación a lo primero que tuvo particular resonancia fue el publicado en *Vitamins and Hormones* por Zubirán y Gómez Mont, con el título *Endocrine disturbances in malnutrition*.

Por cierto que desde el inicio mismo de las actividades del Departamento de Bioquímica en 1957, se vio la necesidad de que, además de implantar las líneas propias de investigación, se estableciera un apoyo para los trabajos de investigación de los departamentos clínicos, lo que llevó a crear un laboratorio de bioquímica clínica que, fundamentalmente, desarrollaba exámenes de pruebas diagnósticas especializadas más allá de las posibilidades del Laboratorio de Química Clínica. Esa dicotomía fue motivo de tensión, pues los jefes clínicos insistían en que el Departamento se responsabilizara sólo de la parte de la bioquímica clínica, relegando las líneas propias de investigación. Mi resistencia fue grande, pero grande, también, era la presión que se me hacía para hacer del nuevo departamento un apoyo para el trabajo de otros. Recuerdo muy bien que, en mi desesperación, solicité consejo al doctor Arturo Rosenblueth quien, después de muchos años en Harvard donde se anticipaba qué sucedería a Cannon, regresó a México al Instituto Nacional de Cardiología, invitado por el maestro Ignacio Chávez. Rosenblueth fue terminante:

[...] Soberón, aunque le cueste la chamba y tenga que irse a trabajar al extranjero, no puede claudicar, pues muchos otros habrán de seguirle y no puede distorsionar su camino justo al principio del juego.

El asunto hizo crisis bien pronto y qué bueno que así fue, pues hubo de llegar al maestro Zubirán quien, después de escuchar mis razones y las sinrazones del otro bando, se expresó con vehemencia y convicción: "Yo creo en una institución hecha por investigadores con personalidad propia y no por un conjunto de técnicos de postín." Su firme actitud, que no dejaba lugar a dudas, fue para mí un gran estímulo. Sin embargo, a él le costó no pocos sinsabores que, aunados a otras difíciles situaciones que entonces se vivieron, fueron motivo, un tiempo después, de alguna perturbación institucional. La mano férrea en el timón sólo permitió cierto zarandeo del barco.

1961. Se crea el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Aun cuando se concibió dentro de la estructura del IPN, se le hizo un órgano descentralizado para que tuviera autonomía, lo cual, por otra parte, se aseguraba por la recia personalidad de Arturo Rosenblueth, su creador, que fue quien lo concibió. Desde un principio tuvo como meta la excelencia y por eso su plantel inicial fue escogido muy cuidadosamente. El hecho de que se aspirara a reclutar a los mejores produjo reacciones adversas en los líderes académicos de entonces. Recuerdo, sobre todo, el enojo del maestro Chávez, quien perdió a Mario García y a Pepe Ramírez de Arellano, y también del maestro Zubirán, quien perdió a Carlos Gitler. La razón del malestar era el pretendido "pirateo" al llevarse a los ya formados y productivos con el atractivo de mejor salario y mejores condiciones de trabajo. Yo, que siempre he pensado que todo mundo tiene derecho de superarse y escoger lo que más le convenga, traté de atemperar las broncas, haciéndoles el camino fácil a los "pirateados". Por cierto, en aquellos tiempos, conversé mucho con el maestro Rosenblueth sobre el desarrollo del CINESTAV, como después fue llamado el centro en la cultura de la siglomanía, conversaciones que se dieron sobre todo en su departamento de la calle de Schiller en Polanco y siempre con un whisky de por medio. En alguna ocasión me dijo: "A usted es imposible de jalarlo al centro, pues eso no lo hubiera aguantado Zubirán." Yo pude replicarle: "Le agradeceré que haga explícita esa circunstancia pues a los que no fuimos requeridos ya se nos ve como de segunda."

Imposible retener a los investigadores si no se les dan los mínimos recursos y un salario decoroso; por otra parte, las movilidades, en cierta forma, son benéficas y, acaso, inevitables. A esta distancia parece desusada la reacción habida en el cambio de institución de unos cuantos

investigadores, pero éramos muy pocos y apenas había comenzado el juego de hacer investigación en serio. A los que se quejaban de que a algunos se les dieran más recursos, yo les confiaba: "Eso es bueno, pronto van a tener que emparejarnos", como efectivamente fue el caso.

Era factible que Carlos Gitler migrara de Nutrición, así fuera que su ausencia sería sentida, pues el Departamento de Bioquímica de Nutrición había tenido un despegue singularmente exitoso y pronto fue productivo. Se habían ya incorporado personas de primera, bien formadas, que colaboraban con quienes dirigían cada uno de los cuatro laboratorios que componían el departamento, a saber: Carlos Gitler el de nutrición, Alfonso Rivera el de agua y electrólitos, Carlos Gual el de hormonas y el que habla el de enzimología. *Sobrerón*

Las carencias iniciales pronto fueron superadas, principalmente por los apoyos que vinieron del exterior, en lo cual fue fundamental la gestión directa y entusiasta del maestro Zubirán, así como su enorme prestigio fincado, prácticamente, desde el inicio de su trayectoria profesional. El donativo inicial de la Kellogg, antes mencionado, fue renovado en varias ocasiones; pronto tuvimos un subsidio de desarrollo institucional de la Fundación Rockefeller y luego llegaron apoyos que se obtienen por méritos propios mediante concursos del NIH, de la National Science Foundation, entre otros, para los cuales hay que mostrar credenciales, buenas ideas y trabajo realizado.

Además, ya empezaban a regresar a Nutrición otros bioquímicos que habíamos planeado retener: Jesús Torres formado en Tulane, Jaime Mora en Berkeley y Estela Sánchez en Wisconsin. Los dos últimos iniciaron su formación con nosotros en 1957.

1961. El edificio que albergaría el Instituto Nacional de la Nutrición, construido por la SSA, es vendido, junto con las otras construcciones del Centro Médico Nacional, al Instituto Mexicano del Seguro Social. De pronto se frustraron años de ilusiones y esfuerzos, pues ese recinto significaba un justo desahogo a las ya extendidas funciones que, en forma creciente, eran asumidas por la Institución en condiciones de verdadera angustia por la falta de espacio. Ahí recibimos una gran lección del maestro Zubirán, pues al día siguiente de que cundió la noticia de la venta, reunió al personal para exhortarnos a despejar el desaliento y a seguir trabajando con ahínco, que ya vendrían tiempos mejores. Su recia figura se agigantaba en las situaciones adversas, que varias ha tenido que enfrentar a lo largo de su existencia.

Por razones logísticas, el Departamento de Bioquímica hubiera sido el primero en mudarse, lo cual habría acontecido un par de semanas después de la pérdida del edificio. Veíamos con ansia el cambio, pues trabajábamos con apremio en instalaciones, al fin y al cabo, adaptadas en una azotea; naturalmente que resentimos el duro golpe, pero nadie podría doblegarse vista la ejemplar actitud del Maestro.

Meses antes se había dado un incidente que, dado lo acontecido, podría decirse que tuvo un carácter premonitorio. Sucede que el doctor Rafael Bengoa, famoso nutriólogo español radicado en Venezuela, había venido al Instituto para ayudar en el adiestramiento de los nutriólogos que se formaban. Una tarde me confió que había sido llamado a la SSA para pedirle información sobre los planes que se tenían en la institución para desarrollar la nutrición con un enfoque de salud pública y que, claramente, veía intenciones aviesas por la forma en que fue interrogado. De inmediato transmití al Maestro lo que pasaba y juntos actualizamos planes, programas, logros y justificaciones, de modo que, cuando fue requerido, estaba preparado y dispuesto a librar la batalla, lo cual hizo con singular éxito y, en esa ocasión, no hubo argumentación opuesta que no deshiciera, por lo que no hubo forma de detenerle, entonces, en lo que se había comprometido.

1963. Durante una visita que hice al profesor Hugo Theorell, bioquímico premio Nobel, en su laboratorio del Karolinska, se enteró de que en México había un departamento de bioquímica en un instituto de nutrición, por lo cual me envió a visitar a un señor Birger Strid. Este último manejaba el legado de Axel Wenner Green, quien había radicado en México y había dispuesto que su fortuna fuera, en parte, para beneficiar a los niños mexicanos. Pude convencer a Strid de que apoyar a Nutrición era congruente con los deseos del desaparecido benefactor. Ahí se inició una negociación que fue retomada por el maestro Zubián con todo entusiasmo. Así, se logró un importante donativo para construir los primeros edificios de investigación del actual instituto en Tlalpan.

1964. El 13 de noviembre de ese año, un rayo sacudió a Nutrición hasta sus cimientos. En un accidente aéreo perecieron Chayo y Alfonso Rivera y Manon y Luis Domenge. La pérdida institucional fue de grandes proporciones. Los dos investigadores estaban totalmente encarreados y sus respectivos grupos eran muy productivos. Alfonso, además,

tenía la responsabilidad de la División de Enseñanza, habiendo reorganizado cabalmente las muchas actividades docentes de licenciatura y posgrado que tenían lugar en Nutrición, especialmente en lo que se refería a la residencia médica. El maestro decidió mover a Luis Sánchez Medal de la División de Investigación a la de Enseñanza pues su amplia formación de clínico le sería muy útil para ejercer ese puesto, ya que la enseñanza clínica, con mucho, predominaba. Yo asumí, entonces, la jefatura de la División de Investigación.

Alfonso Rivera, mi entrañable amigo, compañero de cuarto en la residencia y después mi compadre, fue siempre muy cercano al Maestro. Estoy seguro de que su prematura desaparición a más de truncar su brillante carrera, impidió que llegara a ser director de Nutrición. Para muchos de nosotros era la elección natural para suceder al maestro. Alfonso ha sido, sin duda, el gran ausente en el círculo más íntimo de los discípulos del Maestro integrado, pienso, por Manolo Campuzano, por Paco Esquivel y por quien esto relata que, por cierto, somos quienes hemos recibido el privilegio de tutearle.

1964. Se informan los resultados de los estudios de aplicación de la terapia secuencial anticonceptiva en más de mil años-mujer en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Los estudios tuvieron un carácter binacional y en ellos intervinieron el estadounidense J. Goldzieher de la Southwest Foundation for Research and Education en San Antonio y los mexicanos Jorge Martínez Manautou del Centro de Estudios de la Fertilidad y Carlos Gual de Nutrición.

Pincus y colaboradores habían demostrado años antes en Puerto Rico que la combinación estrógeno-progestina podía emplearse de manera efectiva como un método de anticoncepción oral. Fue el tiempo en que la biología de la reproducción adquirió carta de identidad; su espectacular avance dio los fundamentos de las campañas de planificación familiar que han sido tan trascendentes para contender con la explosión demográfica al nivel mundial, problema de los más graves que enfrenta la humanidad pues incide en los más variados aspectos del desarrollo económico y social.

Tan importante cruzada ha requerido de cinco décadas de esfuerzo y en ella México y, en particular Syntex, el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), el IMSS y la SSA han tenido un papel protagónico fundamental. Baste decir que en 1974 se promulgó en México la Ley General de Población y, desde entonces, se fincó el com-

promiso del Gobierno Federal con el Programa de Planificación Familiar, cuya implantación ha elevado a un descenso de la tasa de fecundidad de 6.5 en la década de 1970 a su valor actual de 3.4 y a una caída en el incremento poblacional de 3.5% en aquel tiempo, a 1.9% hoy en día. Tales logros le valieron a nuestro país el Premio Anual de Población 1984 que, año con año, otorgan las Naciones Unidas.

Todo empezó, como decimos, en México, cuando se fundó Syntex en 1944, donde un químico de esteroides, Russell Marker, de la Pennsylvania State University, buscó aplicar sus conocimientos para la síntesis de progesterona partiendo de diosgenina, una sapogenina de naturaleza esteroide que en alta concentración existe en plantas del género Dioscorea, como la cabeza de negro y el barbasco, que abundan en ciertas regiones de nuestro país. Marker, al cabo de unos meses, entró en desacuerdo con sus socios Smolo y Lehman y dejó Syntex, un año después de fundado, sin revelar su proceso. Fue en 1945, en que Jorge Rosenkranz se unió a Syntex y, junto con una pléyade de químicos mexicanos, estadounidenses e ingleses construyeron un gran emporio de la química esteroidea en México. La colaboración de Syntex y el Instituto de Química de la UNAM fue estrecha y muy productiva en sustancias sintetizadas, en nuevos procesos y en recursos humanos.

Hasta antes de Syntex, la producción de hormonas esteroides se hacía por tres compañías europeas (Schering de Alemania, Ciba de Suiza y Organon de Holanda) y la materia prima era el colesterol obtenido, principalmente, de bilis de animales. Cuando en 1949, Kendall y Hench describieron las propiedades antiinflamatorias de la cortisona que producía un gran alivio en la artritis reumatoide, se incrementó sustancialmente la demanda del compuesto; de ahí la necesidad de buscar distintas materias primas, sobre todo de origen vegetal.

La gran superioridad de la diosgenina está en el hecho de que, mientras el colesterol sólo puede dar dos compuestos intermedios susceptibles de transformarse en productos comerciales, la diosgenina produce un compuesto intermedio, la 16-dehidropregnenolona (16D) a partir de la cual fue posible sintetizar prácticamente todos los esteroides interesantes en proporciones deseadas.

El gran paso en el camino de la anticoncepción se dio en 1951 cuando Luis Miramontes, un joven químico mexicano que colaboraba en Syntex con Rosenkranz y Djerassi, sintetizó la nor-ethisterona o norethindrona (19 nor-17-ethiniltestosterona) que probó ser una muy activa progestina y que se llevó a pruebas clínicas para regular la fertilidad

en experimentos paralelos llevados a cabo en la ciudad de México, San Antonio y Los Angeles, coordinados por Alejandro Zaffaroni, quien ya se había incorporado a Syntex. La nor-ethisterona dio lugar a la síntesis de una amplia familia de progestinas anticonceptivas que, entre otras, incluye el acetato de nor-ethisterona, nor-ethinodrel, lynestrenol, diacetato de ethynodiol, enantato de nor-ethisterona, levonorgestrel y gestodene, sustancias que, por años, fueron estudiadas en el INNSZ en relación con los mecanismos moleculares involucrados en su forma de acción.

La síntesis de clormadinona en 1959, por Ringold y Batres de Syntex, y su utilización en bajas dosis como anticonceptivo por Martínez Mautou, dio origen al concepto de la "minipíldora" y, ulteriormente, a la utilización de implantes subdérmicos; ésta fue otra contribución importante para avanzar en el control de la natalidad.

Con mucho, el grupo que en México ha sido el más destacado por sus aportaciones en la biología de la reproducción, ha sido el del INNSZ, dirigido primero por Carlos Gual y después por Gregorio Pérez Palacios.

Una vía promisorio se abre con el desarrollo del Norplant^R y del Norplant-2, implantes subdérmicos desarrollados por el Population Council. El producto ya ha sido registrado en México, después de un amplio estudio introductorio llevado a cabo en el INNSZ y en la SSA. La anticoncepción masculina también ofrece importantes posibilidades y aquí, también, investigadores del INNSZ participan activamente.

1965. En mayo de ese año recibo el Premio de Ciencias de la Academia de la Investigación Científica. Lo menciono porque estimo que contó en las circunstancias que me desprendieron de Nutrición y me llevaron a la UNAM, las cuales ya he relatado en varias ocasiones. Pienso que el premio me dio alguna visibilidad, pues me lo entregó el presidente Díaz Ordaz en una ceremonia en la UNAM, donde estuvo presente el rector Ignacio Chávez. Poco tiempo después, el maestro Chávez me llamó para que le sugiriera posibles nombres de personas que pudiera él proponer a la Junta de Gobierno de la UNAM para el puesto de director del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. Después de darle muchas vueltas, en varias sesiones, ninguna posibilidad le dejaba satisfecho hasta que caí en que yo llenaba el perfil por él deseado. Sin embargo, me dijo, no podría tocarme a menos que deshiciera mi relación laboral con Nutrición, pues había un pacto de caballeros con el maes-

tro Zubirán respecto al personal que laboraba en una y otra institución. Como antecedente, vale relatar que desde 1954 yo había ayudado al maestro Chávez a organizar el Departamento de Bioquímica de Cardiología y fue a través de mi persona que invitó a incorporarse a Edmundo Calva y a Mario García, quienes, en ese tiempo, hacían el doctorado en Wisconsin.

Yo me sentía atraído por incorporarme de tiempo completo a la UNAM (hasta entonces era profesor de asignatura en Medicina) tanto por la oportunidad que representaba desarrollar la biología molecular que en aquel entonces empezaba a surgir en forma impetuosa y era impensable poderlo hacer en una institución médica con un gran componente clínico, como por el hecho de que algunas líneas de investigación que se seguían en el INNSZ tenían un carácter muy básico (biosíntesis de urea y catabolismo de arginina en *N. crassa*) que era difícil entender; entonces, que cupieran en una institución médica. Se ocurría que Jaime Mora y yo pudiéramos migrar y que el departamento podría continuar con Chucho Torres y Estela Sánchez, quienes conducían dos líneas más congruentes con el entorno institucional: diferenciación de isoenzimas de fosfatasa alcalina y actividades enzimáticas del eritrocito en relación con el estado nutricional. Pero, además, el Departamento de Bioquímica estaba sobresaturado y metastatizar podría ser una solución viable.

No fue nada fácil la discusión con el maestro Zubirán. Tras numerosas sesiones en su oficina, en la mía, en su casa, en el club de golf, aceptó mi transferencia y pasé a ser director del instituto que dos años más tarde cambiaría de nombre a Instituto de Investigaciones Biomédicas. Cómo aprendí del maestro en aquellas discusiones, sobre todo de su gran sentido humano: estoy cierto de que lo que más le convenció fue que yo aprovechara la ocasión que se me presentaba.

Las cosas se habían dado bien en el Departamento de Bioquímica de Nutrición. En el aspecto de investigación se publicaron veintisiete trabajos, casi todos en revistas internacionales. Así nos lo propusimos desde un principio; por eso aparecieron desde 1962, dos trabajos en el Journal of Biological Chemistry sobre regulación de enzimas de hígado de rata en depleción-repleción y en regeneración hepática. Se estudió también la participación del hígado y del músculo en el metabolismo del amonio, la distinción de las arginasas ureotélica y uricotélica, la absorción de aminoácidos por la técnica del saco invertido, entre otras cuestiones. Si bien pareciera amplia la diversidad temática, debe recor-

darse que esos fueron años de búsqueda y de acomodo a los intereses institucionales en curso.

Las actividades docentes también fueron muy fructíferas. Se desarrolló ampliamente el Programa de Posgrado en Bioquímica, que en 1962, fue reconocido por la Facultad de Medicina de la UNAM y más tarde, en 1966, se fusionó con el que ahí se desarrollaba bajo la dirección de Pepe Laguna; el nuevo programa quedó bajo la jurisdicción de la Escuela de Química que así pasó a la categoría de Facultad. Los primeros estudiantes de posgrado fueron enviados al extranjero, una vez obtenido el grado de maestro en ciencias, para que obtuvieran el doctorado. La segunda generación ya fue retenida para alcanzar con nosotros este grado académico. Es muy satisfactorio que la gran mayoría de los que se formaron entonces, ahora son destacados investigadores, líderes en su campo, al frente de sus propios grupos. También enseñábamos fundamentos y técnicas bioquímicas esenciales a los médicos que hacían posgrado en gastroenterología, en endocrinología y en hematología. Por último, desde 1957 se diseñó un curso de bioquímica para médicos que se repetía año con año con el nombre de Bioquímica de la Enfermedad, el cual era aprovechado por personas de diversas instituciones.

Los años en Biomédicas, si bien productivos, fueron difíciles. En 1991, con motivo del cincuentenario de esa institución, pude referir lo que ahí fue logrado. No sólo el arranque de la biología molecular en México, sino el fortalecimiento académico de la institución con base en un vigoroso programa de profesores visitantes; al envío al extranjero de una veintena de jóvenes promisorios que fueron a recoger lo que se ofrecía en la frontera del conocimiento en diversos campos de la fisiología, la endocrinología, la biología celular, las neurociencias y, por supuesto, la biología molecular; al establecimiento de varios programas de doctorado; a la implantación de una política para publicar en revistas de reconocido rigorismo científico, entre otras cosas.

Recuerdo que en 1965, una vez liberado por el maestro Zubirán, le comuniqué al maestro Chávez que ya podía aceptar ser propuesto para director del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos y discutimos mis propias condiciones de trabajo; me dijo: "Por supuesto que tendrá usted su laboratorio de bioquímica en algún rincón del instituto". Yo pude decirle, "Maestro, no hablo de laboratorio sino de departamento y no de bioquímica sino de biología molecular". Pienso que ése fue uno de mis buenos días en cuanto a capacidad de persuasión pues pude convencerle. Así, se aprobó la construcción de seis laboratorios y la

adquisición de equipo necesario. Un donativo adicional del Fondo de Fomento Educativo establecido por don Elías Sourasky, gracias al apoyo de mi gran amigo y mecenas Jaime Constantiner, fue muy oportuno para el arranque de ese departamento en 1967. También fue posible impulsar los departamentos de Fisiología, Biología Celular y Neuropatología, que ya existían en la institución.

En ese tiempo fue posible extender la pesquisa sobre la caracterización de las funciones de la arginasa ureotélica lo que se tradujo en una línea de siete trabajos en el *Biochemical Journal* en los que estuvieron presentes Rafael Palacios, Carlos Huitrón y Rebeca Tarrab, entre otros.

Fueron también años de serias dificultades pues hubo que enfrentar un grave problema creado por mi antecesor y su familia, el cual llegó a adquirir caracteres violentos. Cuando se dio la caída del maestro Chávez en abril de 1966, se me consideró desprotegido y se me echaron encima con gran agresividad. Fui acusado de haberme robado un microscopio electrónico, entre otros cargos graves. Se pidió a la Junta de Gobierno mi destitución y se visitaba a cada uno de sus miembros para insistir personalmente en esa perversa solicitud. No contaban con que yo tenía a mi alcance una gran arma: el prestigio y brío de mi querido maestro Zubirán que no iba a dejar que le empujaran a su muchacho así nomás. Con gran denuedo se lanzó a esa lucha como en otras que ha librado en su vida, y peleó como él sabe hacerlo cuando está convencido de que le asiste la razón.

Buscó, uno a uno, a los integrantes de la Junta de Gobierno a fin de descartar, con sólida argumentación el infundio que se había montado. También se entrevistó con las autoridades universitarias. El asunto nunca fue considerado por la Junta de Gobierno, pues solamente atiende los que le son elevados por el rector y desde un principio pude contar con el apoyo, tanto del rector, el ingeniero Barros Sierra, como del Coordinador de la Investigación Científica, Emilio Rosenblueth. Recuerdo que en una ocasión el rector me dijo, al escuchar una propuesta del coordinador de que los malos elementos fueran erradicados del instituto,

[...] doctor Soberón, no puedo extirparle ese tumor porque no tengo frasco en donde ponerlo; de modo que tendrá que vivir con él; pero no me preocupó, pues veo que ya tiene usted los necesarios anticuerpos para contrarrestarlo [...]

Y en efecto, así fue, pues los problemas se desvanecieron pronto, ya que ese tumor se esfaceló.

La situación vivida, aun dentro de las dificultades, tuvo para mí el gran aliento de sentir, otra vez, el cobijo protector de mi maestro.

1970. El Gobierno Federal establecido el primero de diciembre de ese año, jaló a sus filas al coordinador de la Investigación Científica de la UNAM y dos semanas después también a quien le sustituyó. Por esa circunstancia se me nombró en esa posición un año antes de que terminara mi periodo como director del Instituto de Investigaciones Biomédicas y justo cuando ya tenía arreglado un año sabático muy conveniente en la Universidad de California-Davis.

La Coordinación de la Investigación Científica me ofreció nuevas posibilidades, pues amplió grandemente mi panorama, ya que ahora tuve que contender con nueve institutos y seis centros de investigación científica. Durante los dos años que desempeñé el cargo de coordinador hubo innumerables desarrollos que sería prolijo relatar ahora. Sólo destacaré que me tocó realizar la planeación del crecimiento del área destinada a la investigación científica que, cuando se llevó a efecto tres años más tarde, significó un incremento de tres veces en el espacio disponible. Pero, además, hubo la oportunidad de hacer confluir en zonas circunscritas a las dependencias que llevan a cabo investigación científica y humanística con las escuelas y facultades donde se imparte enseñanza en disciplinas afines.

1970. Shally y Guillemin se enfrascan en una tremenda competencia, ganada por el primero por sólo seis días en cuanto a la publicación de los datos para aislar y caracterizar los compuestos secretados por el hipotálamo que activan la secreción por la hipófisis de las hormonas que, a su vez, estimulan el funcionamiento de otras glándulas endocrinas: tiroides, paratiroides, suprarrenal, gonadas.

Después de un trabajo descomunal que requirió procesar varios cientos de miles de hipotálamos de cerdo (Shally) o de ovejas (Guillemin), mediante técnicas de aislamiento, aislaron la hormona de liberación de hormona tiroidea (TRH) y demostraron que era el tripéptido piroglutamil-histidil-prolinamida, el cual, también sintetizaron con el propósito de probar su identidad fuera de toda duda. Ésta fue la demostración fehaciente de la relación entre los dos sistemas que, hasta entonces se sabía, regulaban las grandes funciones orgánicas: el sistema nervioso

central y el sistema endocrino, estableciendo así la neuroendocrinología que, de manera tan vertiginosa, habría de desarrollarse en los años siguientes. Es de interés destacar que las primeras pruebas clínicas del TRH fueron realizadas en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, por Carlos Gual (1972).

A través de lesiones en el encéfalo y por estimulaciones eléctricas de zonas circunscritas, así como por ablaciones de glándulas de secreción interna, se habían avanzado en el conocimiento de la forma en que dichos sistemas comandaban el desempeño de territorios orgánicos específicos y del mantenimiento de la homeostasis. Vale destacar, a manera de ejemplo ilustrativo, el experimento de Houssay (1948) sobre el comportamiento de la glicemia en los perros pancreatectomizados o hipofisectomizados.

El control hipotalámico de la actividad hipofisiaria había sido sugerido desde fines de la década de 1940 por Harris (1947), quien bloqueó mecánicamente el acceso de los vasos portales del hipotálamo a la glándula pituitaria.

También se abrió paso a la identificación de un número creciente de péptidos que actúan como transmisores del impulso nervioso y por eso fueron llamados neuropéptidos. También son péptidos la sustancia P involucrada en la transmisión del dolor, y las endorfinas que son ligados al receptor de la morfina. Ya se ha informado de varias decenas de estos compuestos que afectan muy diversas funciones corporales. De este modo, en un recuento que hizo Hugo Aréchiga de veintitrés neuropéptidos, se ve que intervienen doce de ellos en la circulación sanguínea, veinte en el SNC y en la conducta, doce en la digestión, ocho en el embarazo y parto, cuatro en el equilibrio hidroelectrolítico, once en el metabolismo, dos en la ventilación pulmonar y diez en el sistema inmune. Si bien algunas de esas acciones pueden ser farmacológicas más que fisiológicas, la versatilidad funcional de esos compuestos pone de manifiesto su papel de mensajeros químicos.

De gran interés es el hecho de que los péptidos mencionados se originan por una acción proteolítica sobre proteínas precursoras. Así, por ejemplo, la primera que fue aislada, la propiomelanocortina, está compuesta por doscientos sesenta y cinco aminoácidos y contiene en su secuencia varios péptidos con actividad biológica: hormona adrenocorticotrófica, hormona melanocito estimulante y B-lipotropina. Esta última contiene la parte final de la cadena de la proteína precursora (noventa y un aminoácidos), no tiene actividad opioide, pero da lugar a

distintas moléculas de endorfinas. Lo anterior, que desdice la relación un gene-una proteína, multiplica las posibilidades regulatorias para la producción de este tipo de compuestos, pues el control puede darse a un nivel transcripcional, transduccional o postransduccional.

Pero, más todavía, existe evidencia reciente de que los neuropéptidos son también endógenos al sistema inmunológico pues los linfocitos, por muy variados estímulos, producen tanto péptidos derivados del precursor propiomelanocortina, como una variedad de encefalinas relacionadas con las endorfinas. De manera que estos péptidos participan en la regulación de su expresión y también en la comunicación de ida y vuelta del sistema inmune con el SNC. Se establece, de este modo, un nuevo campo de acción: la psiconeuroinmunología que, en los años por venir, habrá de adentrarnos más en el conocimiento de las relaciones cerebro-mente.

1970. En diciembre de ese año se crea el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, en sustitución del Instituto Nacional de la Investigación Científica. Prácticamente la única función que había desarrollado esta última era la de otorgar algunas becas para estudios de posgrado en el extranjero. El CONACYT, en cambio, asumía el amplio espectro de la política científica y tecnológica con el propósito de impulsar esta importante actividad para el desarrollo del país. Aproximadamente un año antes, una buena parte de la comunidad científica se involucró en las tareas de hacer una propuesta organizada al gobierno que vendría. Fue un ejercicio intenso y me tocó participar en la parte correspondiente a las ciencias biológicas.

Aun cuando se han visto altibajos, no cabe duda de que la creación del CONACYT representó el compromiso del Gobierno Federal para el fortalecimiento de la investigación científica y tecnológica, a fin de utilizarla como instrumento para el desarrollo del país.

La UNAM fue requerida de numerosas formas para el despegue del CONACYT y fueron muchos los universitarios que participaron en las labores para su organización. Esto requirió que como coordinador de la Investigación Científica de la UNAM, dedicara una buena parte de mi tiempo a esos menesteres. Ésta fue una buena experiencia y produjo muchas posibilidades para propiciar nuevos desarrollos dentro y fuera de la Universidad.

1973. El 3 de enero de ese año la Junta de Gobierno de la UNAM me designa rector de nuestra máxima casa de estudios.

En agosto de 1972, lo he narrado en varias ocasiones, el maestro Zubirán me había requerido para conversar sobre un asunto importante. Después de exponer las razones por las que él debía ya dejar la dirección de Nutrición, me invitó a que me incorporara al INNSZ como subdirector con la idea de que asumiera la dirección un año más tarde. Bien recuerdo que insistió en que el desarrollo que ya habían alcanzado las actividades de investigación en la institución, justificaban plenamente que yo le sucediera, pues le vendrían bien mi perfil profesional, mi experiencia y mi vocación.

No lo dudé un momento: le contesté que aceptaba entusiasta y emocionado, pero también le dije que yo no podría salir de la UNAM en ese momento pues la institución atravesaba por un grave problema (aquel infausto episodio de Castro Bustos y Falcón) y no era adecuado que en esas circunstancias presentara mi renuncia. Me dijo que me esperaría para cuando fuera oportuno.

Esta circunstancia nunca se dio, pues cuando se logró que esos sujetos salieran de Ciudad Universitaria, irrumpió el sindicalismo universitario y la parálisis institucional se hizo completa. La situación empeoró y el rector renunció. El proceso de auscultación produjo mi nombre y de ahí siguió mi designación.

Ocho años en la rectoría que fueron muy intensos, preñados de dificultades, pero con grandes recompensas. En lo que corresponde a la investigación científica, puede decirse que floreció en esos años, pues hubo importantes logros. Lo primero fue desarrollar aquel proyecto que se había producido en la Coordinación de la Investigación Científica cuando yo estaba al frente de ella, referente a la ampliación de las instalaciones de investigación en Ciudad Universitaria. Puesto que el Gobierno Federal, a través del CONACYT, exploraba las formas de impulsar la investigación científica y tecnológica en México, yo me propuse demostrar que la mejor oportunidad de aplicar los recursos en forma más eficiente consistía en fortalecer la infraestructura de la UNAM. En efecto, el número y experiencia de los investigadores, las pesquisas en curso, los equipos básicos y los programas de posgrado vigentes determinaban que aproximadamente la mitad de la producción nacional, en ese tiempo, se daba en la UNAM. Esta podría ampliarse a plazo más breve y a menor costo si se superaban algunas limitaciones, fundamentalmente el espacio ya sobresaturado, becas para los estudiantes gra-

duados y aumento de los gastos de operación. El presidente Echeverría escuchó con atención el planteamiento y acordó que se nos dieran los recursos financieros necesarios. A cambio, la UNAM se comprometía a vincular más sus programas con los grandes problemas nacionales, a formar investigadores para otras instituciones y a descentralizar la investigación. Todo se cumplió cabalmente.

Además de estas tres políticas, durante mi rectorado se implantaron otras siete, a saber:

1. La promoción del trabajo interdisciplinario y de las tareas de investigación aplicada.
2. La vinculación entre la investigación y la docencia.
3. La formulación de planes de desarrollo cualitativo más que el desarrollo cuantitativo.
4. La diferenciación académica en la investigación.
5. El fortalecimiento de áreas débiles.
6. La consolidación de la infraestructura de investigación.
7. La definición e instrumentación de mecanismos de evaluación permanente, tanto a nivel individual como institucional que permitan mejorar la calidad académica.

De manera especial cabe destacar que en el tiempo en que fui rector se dio un desarrollo impresionante del grupo de investigación que de Nutrición fue enclavado en biomédicas para integrar el primer departamento de biología molecular en México. En efecto, internamente dio lugar a otros departamentos (Biología del Desarrollo, Inmunología, Biotecnología) y de otra originó el Centro de Investigación sobre Fijación de Nitrógeno y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, ahora Instituto de Biotecnología, ambos enclavados en Cuernavaca.

Durante mi tiempo en la rectoría hubo una relación frecuente y estrecha con mi maestro Zubirán, de quien recibí constante atención para aliviar mis incesantes preocupaciones y, por supuesto, sabios consejos que siempre me vinieron muy bien. En una ocasión, cuando el grave conflicto que se dio en 1977, el STUNAM-SPAUNAM paralizó nuevamente las actividades en la Universidad y yo me exilié en Nutrición, precisamente en la oficina de mi Maestro, quien me la cedió de muy buen talante por todo el tiempo que duró ese problema que se resolvió cuan-

do entraron catorce mil policías a desalojar a los que nos habían despedido de las instalaciones.

En 1979 se celebró el cincuenta aniversario de la autonomía universitaria. Con tal motivo, a lo largo del año, se conmemoró con una serie de actos solemnes; uno de ellos fue la ceremonia en la que se otorgó el doctorado *honoris causa* a dieciséis distinguidos universitarios de México y de otros países, entre ellos, el maestro Zubirán. En una fotografía que ostenta en sitio preferente de su oficina, en la que aparezco imponiendo las insignias doctorales al rector Zubirán, pude escribir: "Maestro, la vida tiene momentos culminantes; para mí éste es uno de ellos."

1975. Milstein y Kohler logran la producción de anticuerpos monoclonales (inmunoglobulinas idénticas para los mismos determinantes antigénicos), mediante la formación de un hibridoma por la fusión de una célula de mieloma y una célula normal del tipo que, en el animal, es responsable de la síntesis de un anticuerpo determinado. La especificidad absoluta de los anticuerpos aislados por el cultivo del hibridoma, abrió intensas posibilidades diagnósticas en la práctica clínica y un instrumento importante para la purificación en gran escala de moléculas de gran interés biológico.

Aun cuando los principales fundamentos de la inmunología fueron establecidos por diferentes observaciones en torno a la protección frente a enfermedades infecciosas, fue von Behring quien demostró su existencia en 1890; Bordet, años más tarde, describió la participación del complemento en la reacción antígeno-anticuerpo. La estructura de los anticuerpos (dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, cada una con una región constante y una región variable) que dio la pauta para explicar la gran especificidad molecular no fue conocida sino hasta 1960 por los trabajos de Porter en Inglaterra y de Edelman en Estados Unidos.

El sitio de producción de los anticuerpos son las células plasmáticas que se originan en los ganglios linfáticos y en el bazo. Estas células se producen en respuesta a la presencia de antígenos específicos, por un proceso de diferenciación celular de modo que cada estirpe celular responde a un antígeno determinado (Fagraens, 1948; Coons, 1955); es decir, las células plasmáticas no están presentes antes de la inmunización sino que ésta las origina. Más todavía, el aumento en el número de anticuerpos circulantes no se da por un incremento en la producción de las células existentes sino por una proliferación de las estirpes

celulares correspondientes. El control genético de la producción de anticuerpos fue esclarecido por Benacerraf (1972).

Se estableció, asimismo, que son los linfocitos los que se seleccionan por el antígeno al existir inmunoglobulinas en su superficie y que, a través de divisiones celulares, vienen a ser las células plasmáticas (Gowans, 1961). Ulteriormente se demostró que hay dos clases de linfocitos: los llamados B-linfocitos que son los que dan lugar a las células plasmáticas (producen los anticuerpos circulantes: inmunidad hormonal), y los designados T-linfocitos que se originan en el timo y que son los depositarios de la inmunidad celular (Miller, 1968).

La inmunología ha sido la base para el avance en el trasplante de órganos junto con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas involucradas. Desde 1944, Medawar había demostrado que el rechazo a los aloinjertos es por una reacción antígeno-anticuerpo y, Calne en 1968, probó que este rechazo podría diferirse considerablemente mediante el empleo de inmunosupresores, lo cual ha dado la pauta para su uso en trasplantes de órganos en seres humanos con fines terapéuticos.

Uno de los puntos críticos en la inmunología fue el esclarecimiento del fenómeno de la intolerancia inmunológica hacia el tejido propio que se establece en la vida embrionaria (Burnet y Fenner, 1949; Medawar, 1953). También se da el fenómeno del injerto contra el huésped en el que linfocitos introducidos en un organismo pueden producir anticuerpos lesivos contra tejidos (Billingham y Brent, 1959), lo cual puede observarse por ejemplo en el trasplante de médula ósea.

Se ha puesto en claro que los antígenos responsables del rechazo del aloinjerto se encuentran agrupados en una zona circunscrita del cromosoma 6 y se han designado como el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Los estudios se realizaron en el ratón por Shell y en el humano por Dusset. Hay pues un par de alelos que se heredan de padres a hijos; por eso la histocompatibilidad, que puede ser valorada con anticipación al trasplante, es una indicación de gran importancia para prevenir rechazos. De ahí el mayor éxito si la donación se hace entre hermanos. También se ha visto que ciertos antígenos en el CMH predominan en algunos padecimientos como la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Addison, la enfermedad celiaca, la artritis reumatoide, la miastenia gravis y la esclerosis múltiple.

Entre las deficiencias del sistema inmune se encuentra la agamablobulinemia debido a una falta en la producción de B-linfocitos y por lo tanto de células plasmáticas (Bruon, 1952). Los pacientes son muy sus-

ceptibles a infecciones del oído medio, pulmones, piel y meninges. También se ha descrito la falta de T-linfocitos en casos de aplasia tímica. Aquí los enfermos se infectan preferentemente por gérmenes oportunistas, como Chlamidia, Pneumocystis carini, citomegalovirus, etcétera. Hay también casos, necesariamente fatales, de deficiencia en la producción de los dos tipos de linfocitos B y T.

Otra distorsión trascendente en el sistema inmune se presenta cuando, de alguna forma, se violenta la tolerancia inmunológica normal hacia los tejidos propios (por liberación de antígenos tisulares no reconocidos como propios, por modificación de antígenos debido a infecciones o medicamentos, por la existencia en agentes infecciosos de antígenos similares a los tisulares, como posibles causas). Se originan así las enfermedades llamadas de autoinmunidad, como ciertos casos de patología tiroidea y de anemia hemolítica, miastenia gravis, artritis reumatoide, lupus eritematoso y otras enfermedades del tejido conjuntivo. Alarcón ha descrito el síndrome antifosfolípidos primario (1985).

El avance de la inmunología también ha sido fundamental para la producción de vacunas. En este caso el esfuerzo se encamina, sobre todo, a la producción de los antígenos apropiados. El aislamiento de proteínas y péptidos, la síntesis química de péptidos, el uso de plásmidos o de segmentos de DNA incorporados en levaduras, bacterias o virus que actúan como vectores, ofrecen grandes posibilidades para la obtención de antígenos con los que eventualmente es posible desarrollar vacunas efectivas.

1981. Habiendo terminado mi gestión como rector de la Universidad, me encontraba en Wisconsin nuevamente, ahora en un periodo sabático, cuando fui requerido a venir a México por el presidente de la república, José López Portillo, a través del secretario de Programación y Presupuesto de entonces, Miguel de la Madrid. Se me informó de las dificultades que se presentaban para decidir sobre cuantiosas erogaciones que requerían dos ambiciosos programas de extensión de cobertura de los servicios de salud: el IMSS-Coplamar, administrado por el Seguro Social para el área rural, y el de las zonas marginadas de las grandes urbes, administrado por la SSA para las áreas deprimidas urbanas, pues no se precisaba el lindero entre uno y otro y, más todavía, no había ninguna interacción entre ellos. Se había decidido que hacía falta una apreciación global de los servicios de salud y se me proponía que yo asumiera esa responsabilidad.

La propuesta fue, para mí, muy atractiva porque significaba un reto y la posibilidad de ayudar a resolver un grave problema que afectaba el cuidado de la salud. Acepte, pues, ese cometido, lo que dio como consecuencia la creación de la Coordinación de los Servicios de Salud de la presidencia de la república.

La realización de ese trabajo me llevó a adentrarme en un aspecto, novedoso para mí, de la investigación en salud y que ha resultado también fascinante. Me refiero a la investigación en políticas y en sistemas de salud que adquieren palpitante actualidad a la luz de los cambios dramáticos de carácter socioeconómico que se han producido en la mayor parte de los países del orbe en los últimos años, notoriamente a partir de la caída del muro de Berlín. En un mundo crecientemente globalizador, la salud es a la vez un componente fundamental del bienestar social, un elemento primordial de la economía de los países y una divisa política ante la exigencia de sociedades cada vez más informadas y contestatarias. Por eso la importancia de asignar bien los recursos disponibles, de su correcta aplicación y de organizar los servicios de salud en forma idónea.

La Coordinación de los Servicios de Salud cumplió con el mandato de su creación: determinar los elementos normativos, jurídicos, técnicos y administrativos de los servicios de salud, a fin de constituir un sistema de salud que diera cobertura a toda la población. La información recabada, buena parte de ella en investigaciones específicas, fue sistematizada en una propuesta que fue aprobada primero por el presidente López Portillo y una semana más tarde por el presidente electo, Miguel de la Madrid.

En esa labor participó de manera muy destacada el maestro Zubirán. En efecto, desde que me fue asignada esa responsabilidad, le pedí su apoyo que siempre me ha brindado sin regateos. Específicamente le rogué que me ayudara a ubicar en la forma más adecuada a los institutos descentralizados de la SSA, agrupándolos bajo el rubro de Institutos Nacionales de Salud preservando, al propio tiempo, su estabilidad y aportando lo necesario para su desarrollo.

Fue así que se estudiaron las características del Hospital Infantil de México, del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, del Instituto Nacional de Cancerología, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ahora Manuel Velasco Suárez, del Instituto Mexicano de Psiquiatría, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, del Instituto

Nacional de Perinatología y del Instituto Nacional de Pediatría, los dos últimos en ese tiempo dependencias del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF). Todas esas instituciones, salvo las dos últimas, eran descentralizadas y tenían como funciones sustantivas, aun cuando con un desarrollo todavía desigual, la atención médica de tercer nivel, la investigación científica y la enseñanza de posgrado. Estábamos convencidos de la importancia que tiene su desarrollo pues, como lo he podido expresar, constituyen la gema del sistema nacional de salud.

El maestro Zubirán era la persona indicada para hacer el estudio de los Institutos Nacionales de Salud, tanto por sus conocimientos de las características de esas instituciones que, de hecho, él mismo con gran visión concibió hace más de cincuenta años, cuanto por el gran respeto y admiración que todos los directores le profesan, lo que facilitaría la realización del estudio y daría viabilidad a la propuesta que surgiera. El Maestro, con toda sabiduría, partiendo del principio de la necesaria autonomía de estas instituciones, indicó que la SSA debería crear una coordinación de los institutos, más que nada con el propósito de estar atenta a sus necesidades y de extraer de ellos elementos para la solución de los problemas prioritarios de salud y buscar sinergias entre su trabajo. Así el coordinador depende del secretario de Salud, pero los directores de los institutos responden ante un órgano de gobierno presidido por el secretario de Salud.

Vale decir que una fórmula semejante se aplicó en el Consejo Consultivo de Ciencias, ya que en este caso hay una secretaría ejecutiva que depende de la presidencia de la república, pero el órgano colegiado goza de libertad para cumplir mejor con su función asesora.

1982. El presidente Miguel de la Madrid me designa secretario de Salubridad y Asistencia. El trabajo realizado en la Coordinación de los Servicios de Salud estableció las bases del cambio estructural de la salud implantado durante el sexenio 1982-1988. Se propusieron cinco estrategias a nivel macro: sectorización, descentralización, modernización administrativa, coordinación intersectorial y participación comunitaria que fueron aplicadas desde los primeros meses del nuevo Gobierno, una vez que se llevaron a cabo importantes cambios legislativos a saber: la enmienda constitucional que garantiza el derecho a la protección de la salud, la Ley General de Salud, seis reglamentos fundamentales para sustituir unos ochenta diferentes ordenamientos, leyes estatales de sa-

lud y bandos municipales. Ulteriormente se instrumentaron otras estrategias a nivel micro: formación de recursos humanos, investigación científica y tecnológica, financiamiento y capacitación gerencial.

En lo que toca a la investigación científica, lo primero fue establecer un área de responsabilidad directa, por lo que se creó la Subsecretaría de Investigación y Desarrollo, a cargo también de la formación de recursos humanos. Siempre estimamos que esas funciones darían a la Secretaría amplia capacidad y, consecuentemente, autoridad moral para ejercer a plenitud la responsabilidad de cabeza de sector que la nueva legislación le confería en forma explícita. Si bien la compactación del Gobierno Federal, a consecuencia de la caída de los precios del petróleo, determinó que las subsecretarías de Regulación Sanitaria y de Investigación y Desarrollo se fusionaran en una sola, la de Regulación y Desarrollo, fue posible preservar los puntos focales de las funciones originales.

Otra importante política para el impulso a la investigación fue la profesionalización de los investigadores que laboraban en los Institutos Nacionales de Salud y, en general, el fortalecimiento de estas instituciones en torno a acciones conjuntas de los institutos, ahora conducidas por la Coordinación de los Institutos creada al inicio del sexenio. La difícil situación económica produjo una disminución del gasto en salud de treinta y siete por ciento entre 1982 y 1988, mas fue posible conseguir que los institutos fueran menos afectados.

A todo lo largo de mis años como secretario de Salud tuve a mi lado a mi maestro, en función de asesor, y lunes con lunes nos reuníamos tres horas por la tarde, en mis oficinas de la calle de Ocaso, a discutir sobre los más variados aspectos del cuidado de la salud. Trabajó con verdadero entusiasmo y me traía carrereado. En una ocasión dice que fue él quien solicitó mi consejo, pero fue más bien una acción de cortesía simbólica que mucho le aprecio, pues se trataba de su intención de casarse nuevamente: no cabía decir nada, pues las ansias se le desparrahaban.

Fui testigo de su boda con la encantadora María Luisa, celebrada en Chihuahua el 29 de junio de 1986, fecha en la que, por cierto, no tuvo ninguna consideración para sus amigos pues fue la noche anterior a la final del Mundial de futbol a la cual apenas alcanzamos a llegar. Ese mismo año, el 4 de octubre, me acompañó a la inolvidable jornada en la que la Universidad de Salamanca me otorgó el doctorado *honoris causa*, y ahora fue él quien estuvo apresurado pues tuvo que regresar

a México a recibir la presea Belisario Domínguez el día 7 y apenas llegó "barriéndose en *home*".

1989. El presidente Salinas crea el Consejo Consultivo de Ciencias como un órgano que le asesora en ciencia y tecnología. Sus integrantes me eligen como coordinador del mismo, y me reeligen en 1992. El maestro Zubirán, como consejero que es por haber recibido el Premio Nacional de Ciencias en 1976, fue responsable de coordinar un estudio sobre alimentos a solicitud que hiciera al el presidente de la república. Siempre juntos asistimos a las reuniones de ese cuerpo colegiado con el primer mandatario.

1990. Al salir de la SSA quiso mi buena fortuna que fuera invitado a incorporarme a la Fundación Mexicana para la Salud. En efecto, mi cargo presente es para mí una culminación, no en el sentido de que me siento terminado o a punto de hacerlo, pues muy cerca de mí he tenido, por cincuenta años, un ejemplo vívido de que mientras hay vida siempre hay algo por lo cual seguir luchando. Siento que es una culminación porque en mi trabajo actual confluyen aspectos en los que he estado inmerso hoy y en el pasado: la actividad académica, el sector salud y, en general, el Gobierno Federal, el sector privado y la proyección internacional. Es Funsalud un espacio privilegiado que conjunta investigadores, maestros, trabajadores de la salud, funcionarios, empresarios, en un ambiente creativo donde se suman esfuerzos para beneficio de la salud de los mexicanos. Mi Maestro, quien no cesa de prodigarme sus dones, es asociado honorario de Funsalud.

Es muy estimulante poder abrir brecha en la creación de instituciones privadas que están llamadas a cumplir con una misión trascendente y socialmente útil, para apartarse del esquema de recursos para la caridad, a fin de adentrarse al concepto de recursos con fines filantrópicos.

1993. En el informe presentado por Donato Alarcón, director del INNSZ, a la junta de Gobierno del Instituto, en relación con las actividades de investigación, expresó que durante el ejercicio 1992, se desarrollaron trescientos treinta y seis proyectos de investigación de los cuales cincuenta y dos por ciento correspondió a investigación biomédica, veintiséis por ciento a investigación clínica, trece por ciento a investigación en salud pública y nueve por ciento a investigación de desarrollo tecnológico. Los proyectos se inscribieron en ciento cincuenta y siete lí-

neas de investigación vigentes. Para el programa de investigación, el presupuesto federal autorizado ascendió a la cantidad de veinte millones de nuevos pesos, y se recibieron once millones de nuevos pesos de donadores externos.

Las labores de investigación se desarrollan en treinta y uno de los cincuenta y dos departamentos que ahora integran el Instituto. En ellos trabajan ciento veinte personas que tienen nombramiento y plaza de investigador, de los cuales setenta y uno están registrados en el Sistema Nacional de Investigadores (12 candidatos y 37, 11 y 11 para los niveles I, II y III, respectivamente). Un reflejo de la capacidad institucional para formar investigadores es el hecho que, de los sesenta y un investigadores asociados sólo dieciséis son parte del SNI, mientras que de los cincuenta y nueve titulares, cincuenta pertenecen a dicho sistema.

Vale la pena recordar que en los primeros diez años de vida de la Institución, la investigación se realizó por médicos que sólo dedicaban a este tipo de trabajo parte de su esfuerzo. En efecto, fue hasta 1956 que se abrieron las primeras cuatro plazas de dedicación exclusiva que fueron ocupadas por Edmundo Rojas, Adán Pitol, Alfonso Rivera y por quien esto escribe. Solamente Rivera y yo nos dedicamos íntegramente a la investigación; pronto se añadió Carlos Gual en la misma capacidad.

En cuanto a la magnitud de la producción científica, cabe mencionar que Juan Ramón de la Fuente indica que, entre 1985 y 1987, cuatro instituciones: UNAM, IPN, IMSS y los Institutos Nacionales de Salud publicaron 523, 208, 826 y 867 trabajos, respectivamente, para un total de 2 424. El INNSZ es con mucho, el más productivo de los institutos, pues en un recuento reciente para el año de 1991, 119 de 488 artículos publicados por los diez Institutos Nacionales de Salud, casi la cuarta parte, surgieron de Nutrición.

Más allá del crecimiento cuantitativo de la investigación científica en el INNSZ, expresado por la infraestructura antes descrita, es ilustrativo transcribir dos anotaciones para tener una idea del impresionante desarrollo cualitativo (diversificación, amplitud y profundidad). Una de Enrique Cárdenas de la Peña que, en su libro titulado: *Enlace SZ-INN. Crónica de un instituto*, a propósito de los primeros tiempos, dice:

La investigación científica metódica cristaliza en el establecimiento de constantes normales y patológicas en nuestro país. Se estudian precisan y publican las constantes en: *a)* nutrición: requerimientos y eliminación de vitaminas, estudios sobre las cifras de proteínas sanguíneas; *b)* endocrinología:

potasemia normal, eliminación de diecisiete cetoesteroides, determinación de los valores normales de excreción de hormonas; *c*) gastroenterología: estudios sobre la secreción pancreática; *d*) hematología: valores hemáticos de la altiplanicie mexicana, valores para las pruebas de tendencia hemorrágica, valores hemáticos en el embarazo, volumen sanguíneo en el altiplano mexicano. El Hospital de Enfermedades de la Nutrición implanta, en varias oportunidades y por primera vez en México, los métodos y técnicas más adelantados en las distintas ramas que se cultivan en la Institución, así:

En nutrición: método para determinación de las proteínas sanguíneas.

En gastroenterología: conjunto sistematizado de pruebas de funcionamiento hepático.

En endocrinología: dosificación de la hormona estimulante del folículo, dosificación de glucocorticoides urinarios, determinación de diecisiete cetoesteroides.

En hematología: estudio de las anemias de acuerdo con el volumen globular medio, batería de pruebas de tendencia hemorrágica, determinación por el T1824 del volumen sanguíneo, determinación de reticulocitos como método de rutina.

En nefrología: batería de pruebas de funcionamiento renal.

En radiología: múltiples técnicas para estudios gastroenterológicos, por ejemplo, várices esofágicas, hepatoesplenografía con thorotrast.

En anatomía patológica: biopsia de hígado por punción y laparotomía.

La investigación científica toma mayor facilidad cuando se cuenta ya con un Departamento de Medicina Experimental y casa de animales, o sea criadero y cuartos para trabajos por experimentar. Añadidos a los antes seleccionados, destacan otros artículos: del doctor Roberto Llamas, "Alteraciones hepáticas en el hipertiroidismo", "Primer caso de síndrome de Turner descrito en México", "Algunos aspectos de la fisiología del potasio", "Determinación de la potasemia normal"; del doctor Francisco Bassols, "Estudio radiológico de rutina del tubo digestivo"; del doctor José Ruiloba Benítez, "El ácido paraminobenzoico, fiebre en los enfermos con cirrosis del hígado"; del doctor Eduardo Barroso, "*Some effects of alcohol on pancreatic secretion*"; del doctor Roberto Hernández de la Portilla, "Las reacciones de floculación en relación con los padecimientos del hígado", con el doctor José de Jesús Villalobos; del doctor Rafael Rodríguez, "*Effect of the dietary protein concentration upon the secretion of adrenocorticotrophin*", como coautor del doctor H. Selye; del doctor José María de la Vega, "Valoración de la prueba de bromosulfaleína en las ictericias"; del doctor Julio Hernández Peniche, "Alteraciones neurológicas en las carencias nutricionales"; del doctor Javier Robles Gil, "Acción de la hormona adrenocorticotrófica de la hipófisis en la artritis reumatoide", con el doctor Diego González Terán; y del doctor

Esteban Maqueo Topete, "Frecuencia de la litiasis vesicular en México. Las tesis recepcionales elaboradas en el hospital equivalen en la práctica a investigación comprobada". Desde que inician las investigaciones aparece como señalamiento obligado el canje con ciento dieciocho publicaciones de diversos países, ejecutado por la biblioteca-hemeroteca. El Departamento de Bioestadística colabora en mucho con la investigación clínica, puesto que proporciona, en cualquier momento, datos peculiares, gráficas a quienes los solicitan.

La segunda anotación es tomada de un trabajo de Donato Alarcón de 1990, titulado *Treinta años de investigación biomédica en los Institutos Nacionales de Salud de México*. "Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. A pesar de su nombre, este Instituto abarca considerablemente más campo que el de la mera nutrición. Sin embargo, los estudios sobre nutrición humana siguen siendo una parte importante de su esfuerzo. En un interesante estudio de campo, Chávez y colaboradores estudiaron en forma longitudinal dos cohortes de una comunidad rural pobre (compuestas cada una por diecisiete binomios madre-hijo). A una de ellas se le dejó su alimentación habitual que resultaba en desnutrición y al niño de la otra cohorte se le suplementó la dieta para proveer una adecuada nutrición. A partir de la semana veinticuatro los niños con suplementación alimentaria iniciaron un patrón de comportamiento notablemente diferente de los otros, en cuanto a su mayor actividad e interacción con ambos padres. Con ello concluyeron que una mejor nutrición resulta en un aumento de actividad que se traduce en aumento en su interacción con la madre y establece una retroalimentación, la que a su vez modifica su comportamiento.

Por otra parte Bourges y su grupo han llevado a cabo estudios de los requerimientos proteicos de adultos jóvenes quienes reciben una dieta rural mexicana, así como el efecto del uso de anticonceptivos orales sobre la actividad de glutatión-reductasa y aspartato-amino-transferasa eritrocíticas en mujeres con y sin datos de deficiencias vitamínicas.

En 1969, Huberman, Recio y Rojkind del Departamento de Bioquímica de este Instituto mostraron por primera vez que en el hígado cirrótico experimental hay un aumento real de la colágena contenida y que esto se debe a un aumento de su síntesis. Tales estudios tuvieron como consecuencia posterior el que se propusiera, también en trabajos emanados de este Instituto, el empleo de colchicina como fármaco que inhibe la extrusión de colágena del fibroblasto para el tratamiento tanto de cirrosis hepática, como de la escleroderma, otra enfermedad en la que hay aumento de la síntesis de colágena.

En otro estudio, Huberman y Soberón mostraron que el hígado de ratas hechas cirróticas con tetracloruro de carbono sintetiza albúmina en igual proporción que el hígado normal siempre y cuando el animal no está ca-

quético, y Huberman mostró que la síntesis de albúmina por el hígado normal está influenciada por la presión coloido-osmótica. En otros estudios, Rull y sus colaboradores, del Departamento de Endocrinología, han investigado la respuesta insulínica a una dieta normal y analizado con detenimiento sus complejas fases en las que participan estímulos neurológicos y los mediados por hormonas gastrointestinales.

En el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto, en trabajos en colaboración con el de Inmunología y Reumatología, se describió por primera vez la gammagrafía de articulaciones con tecnecio 99^m, técnica ampliamente usada para la cual tienen prioridad mundial. También describieron en forma simultánea a investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, los estudios radioisotópicos de glándulas salivales para la investigación del síndrome de Sjögren.

En el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral se han hecho contribuciones al conocimiento de la reabsorción tubular de sodio y la influencia de varios estímulos y cambios hemodinámicos sobre ésta, así como de la actividad de oxalato y de oxalato de calcio sobre la producción de cálculos renales.

Los investigadores del Departamento de Infectología describieron, por primera vez, a una enterotoxina similar a la del cólera pero producida por el *Campylobacter jejuni* que es ya reconocido como un factor importante en la producción de diarrea secretora causada por este microorganismo. La importancia de dicho agente en la producción de diarrea en niños mexicanos fue estudiada por dicho grupo quienes pudieron demostrar que solamente las infecciones sintomáticas que ocurren a temprana edad protegen contra infecciones subsecuentes. En un modelo de estudio doble ciego, Lisker y colaboradores, quienes antes habían descrito la deficiencia de lactasa como causa común de intolerancia a la leche en niños mexicanos, pudieron analizar el papel de la lactasa en el síndrome del colon irritable. Por otra parte, Mutchinick, Lisker y Babinsky han podido implementar un programa de registro y vigilancia epidemiológica de las malformaciones congénitas externas que ha revelado que éstas ocurren en uno de cada cincuenta nacidos vivos y en uno de cada nueve nacidos muertos. En un estudio integral publicado como libro, Lisker comprendió la estructura genética de la población mexicana.

En 1970, en un estudio hecho en colaboración con investigadores del Instituto Politécnico Nacional, Alarcón Segovia y colaboradores definieron por primera vez la especificidad antigénica de los anticuerpos anti-DNA que ocurren en pacientes con lupus eritematoso al mostrar que ésta es tan fina que puede reconocer nucleósidos, nucleótidos y hasta secuencias de dinucleótidos. Por otra parte, en 1978, tal grupo de investigadores del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de la Nutri-

ción mostraron, contra el dogma de la inmunología que dice que los anticuerpos no penetran funcionalmente intactos a células vivas, que los anticuerpos antiribonucleoproteína sí lo hacen; que para ello utilizan el receptor para la porción Fc de la inunoglobina G, que llegan hasta donde se localiza el antígeno en el núcleo, y que esto puede tener como consecuencia alteraciones funcionales de la célula a la que penetra. Estos hallazgos, inicialmente vistos con recelo, han sido confirmados recientemente por investigadores australianos, japoneses, franceses y estadounidenses.

En 1982, Alcocer Varela y Alarcón Segovia describieron por primera vez en el hombre un defecto adquirido en la producción y respuesta a la interleuquina-2 en el lupus eritematoso generalizado. Dicho trabajo, que fue pronto confirmado por otros autores, es parte de un gran número de investigaciones hechas por dicho grupo en las que han disecado las alteraciones de la inmunorregulación en las enfermedades del tejido conjuntivo.”

En el Departamento de Biología de la Reproducción del mismo Instituto, Gual y colaboradores describieron rutas alternas de la biosíntesis de estrógenos en la placenta humana, así como en tejidos gonadales normales y neoplásicos y señalaron por primera vez la importancia de los esteroides sulfoconjugados como precursores de hormonas esteroides sexuales. También Pérez Palacios y colaboradores han contribuido importantemente a la caracterización de los defectos bioquímicos que dan lugar a alteraciones de la diferenciación sexual en el ser humano, y se han hecho estudios que han permitido dilucidar la relación entre la estructura química y la función de las diversas variantes de la prolactina.

Vale reiterar que el gran motor del desarrollo de la investigación en el Instituto ha sido su propio fundador. En el trabajo que escribí con motivo de su jubileo profesional me permití señalar que su mayor cualidad es su extraordinaria visión para impulsar las áreas que indican los cambios más promisorios al futuro y que su gran instrumento ha sido seleccionar y enviar jóvenes talentosos a captar los elementos que nos hacen progresar en las mismas fronteras del conocimiento.

1993. Una reflexión a propósito del significado de la investigación en el estado de la salud colectiva: el nivel de salud de una población depende en buena medida del desarrollo socioeconómico de un país, lo cual determina, además, la respuesta social organizada para contender con la problemática de salud, o sea el sistema de salud de cada Nación. De otra parte, los avances en el conocimiento de los problemas de salud, a través de la investigación científica, son fundamentales para lograr innovaciones tecnológicas diagnósticas y terapéuticas y para defi-

nir e implantar intervenciones costo-efectivas para la población en general que traducen una mejor salud individual y colectiva.

A más de las breves historias relatadas en torno al desarrollo de algunas áreas, un rápido recorrido a algunas de las sensacionales aportaciones de la investigación científica en los últimos cincuenta años, da idea de los cambios dramáticos que nos ha tocado presenciar: el advenimiento de los antibióticos, los antihipertensivos, los medicamentos para las arritmias, los beta bloqueadores, las nuevas vacunas y la logística de la vacunación universal, la microcirugía, los trasplantes de órganos, la vitaminoterapia masiva, la yodatación y la fluorización de la sal, el radioinmuno-ensayo, el monitoreo ambiental, la anestesiología moderna, la imagenología que incluye ahora la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear y la emisión de positrones, la medicina nuclear, la litotripsia, la quimioterapia antitumoral, la telemedicina, entre muchas otras. En fin, la lista es interminable.

Hemos visto aposentarse nuevas formas del cuidado de la salud. El tránsito del médico de cabecera a la compleja acción hospitalaria y el surgimiento de la atención primaria a la salud.

Los cambios seguirán aconteciendo de una manera vertiginosa, pues se discuten profundas innovaciones en el cuidado de la salud de la ciudadanía. De ahí la trascendencia de la preocupación, que está cada vez más en la conciencia de las personas y de las sociedades, de preservar y acrecentar las formas de humanismo médico y de establecer como marco de referencia la ética en todas las actividades relacionadas con el cuidado de la salud y con la investigación científica en sus distintas modalidades: biomédica, clínica, epidemiológica y de sistemas de salud.

En este contexto podemos preguntarnos, ¿qué tanto ha cambiado el nivel de salud de los mexicanos en las últimas cinco décadas? Quien nació en 1940 aspiraba a vivir cuarenta años, si era hombre, y 42.5 si era mujer; los nacidos hoy tienen una esperanza de vida de 66.5 y de setenta y tres años, respectivamente.

La mortalidad general ha disminuido de dos mil trescientos treinta y cinco defunciones por cien mil habitantes en 1940 a cuatrocientos ochenta y uno en 1991. Las primeras causas de muerte también han cambiado pues, en el primer año, en orden de magnitud, se incluían diarreas y enteritis, gripe y neumonía, paludismo, muertes violentas o accidentales, sarampión, bronquitis, enfermedades del hígado y de vías biliares, debilidad y vicios de conformación congénitos, TB pulmonar y disentería; en cambio, actualmente la lista está integrada por cardiopa-

tías, neoplasias malignas, accidentes, diabetes mellitus, perinatales, enfermedad cardiovascular, neumonía e influenza, infecciones intestinales, cirrosis hepática, homicidio y lesiones.

Las posibilidades de morir cuando niño eran mucho mayores, pues la mortalidad infantil era de casi ciento veinte fallecidos por cada mil nacidos vivos registrados, cuando en 1992 esa cifra es menor de veinte. Las causas de muerte infantil en aquel entonces eran: diarrea y enteritis, gripe y neumonía, debilidad y vicios de conformación congénitos, bronquitis, tosferina, paludismo, sífilis, sarampión, enfermedades de la piel, del tejido celular, de los órganos de locomoción y viruela para las diez primeras; hoy éstas corresponden a enfermedades perinatales, infecciones intestinales, neumonía e influenza, anomalías congénitas, desnutrición, sarampión, infecciones respiratorias agudas, accidentes, bronquitis crónica, enfisema y asma y septicemia en orden de importancia.

La nomenclatura y la clasificación de enfermedades ha cambiado, pero no hay duda de un cambio sustancial en el perfil de la patología predominante. Es lo que se ha llamado la transición epidemiológica que denota el transcurrir de una mayor frecuencia de padecimientos característicos de la pobreza a la patología que se ve en los países industrializados.

La mortalidad materna ha descendido de quinientos treinta y seis por cien mil nacidos vivos registrados en 1940 a 5.4 en 1990.

En estos cincuenta años se ha erradicado la viruela (el último enfermo se vio en 1951); la poliomielitis prácticamente ha llegado a esta meta, pues hace más de dos años que no se registra un caso; el sarampión puede seguir el mismo camino, pues en 1950 hubo veintitrés mil novecientos veintiún casos para una tasa de 92.6 y, en 1991, cinco mil trescientos noventa y dos casos y una tasa de 6.2; en 1940 se dieron casi dieciocho mil defunciones por sarampión y sólo noventa y siete en 1991; la tosferina mató en 1940 a ocho mil trescientos treinta y seis niños y en 1991 únicamente a setenta; por difteria murieron mil setenta en 1940 y ninguno en 1991; el paludismo ascendía a casi doscientos mil casos en los años cuarenta, disminuyó a cerca de diez mil en los sesenta por una vigorosa campaña de erradicación, repuntó a ciento treinta mil casos en 1985 y nuevamente ha sido contenido, pues en 1991 se registraron sólo dieciseis mil casos.

Por otra parte, en estas cinco décadas, las enfermedades crónico degenerativas se han incrementado en buena parte por el aumento de la

población senecta. Así, se identificaron cuatro mil quinientos cincuenta y tres casos de tumores malignos en 1940 y cuarenta y un mil novecientos ochenta y cinco en 1991; diez mil seiscientos sesenta y seis casos de cardiopatías en 1940 y cincuenta y cuatro mil ciento cuarenta y nueve en 1991; ochocientos diecinueve casos de diabetes en 1940 y veintisiete mil ciento treinta y nueve en 1991; cuatro mil ochocientos sesenta casos de cirrosis en 1940 y dieciocho mil seiscientos treinta y ocho en 1991; diez mil ciento treinta y ocho casos de lesiones, trece mil ciento setenta y cinco de homicidios y doscientos siete suicidios en 1940, cuando en 1991 las cifras correspondieron a 39 020, 15 129 y 2 120 respectivamente.

Hay, pues, logros indudables y mucho camino por andar. Nos enfrentamos a nuevos desafíos como el SIDA que apareció en México en 1983 y ya se han acumulado casi quince mil casos.

CONSIDERACIONES FINALES

Hablo el lenguaje de los investigadores; he vivido la creciente utilización de la ciencia y la tecnología para el desarrollo nacional; he podido participar en la formación de recursos humanos; me sé los modos de las instituciones donantes; conozco las motivaciones de los funcionarios públicos; voy aprendiendo las fórmulas del trabajo empresarial; y me he movido en el ambiente internacional como miembro de distintos cuerpos colegiados de la OPS de la OMS, del Population Council y del Institute of Medicine-National Academy of Sciences, entre otros. Esta experiencia es la que puedo, todavía, ofrecer para el apoyo de la investigación; es, al menos, una tarea hartó recompensante para llevarla a cabo en los años que me restan.

Qué gran cosa ha sido haber estado muy pegado a mi maestro Zubirán y disfrutar de su sabiduría y de su sombra protectora. Qué bueno que lo sigo teniendo, pues su presencia es fuente de continua inspiración y así ha de ser siempre.

Este relato ha pretendido destacar mi buena ventura de haber transitado por cinco décadas de investigación habiendo podido asomarme más a la parte biomédica y a la de los sistemas de salud. Me doy cuenta de que puede tener un tinte muy personal, pero esto es inevitable, pues es mi propia historia. Sé que pudiera juzgárame vanidoso al invocarla y aun cuando tal riesgo existe, he querido correrlo ya que me creo jus-

tificado, pues la he traído a cuento para dejar testimonio de agradecimiento a un gran mexicano que me ha dado mucho de lo que soy y también porque estoy convencido de que muchos otros podrían referir historias semejantes en las que Salvador Zubirán ha sido un personaje destacadísimo, pues es un hombre que ha sido creativo, que ha trabajado con intensidad, que ha impulsado a tantos y que, para bien de sus semejantes, ha vivido muchos años. A lo largo de su fructífera vida se ha prodigado, pues ha sido maestro de muchos, pero puedo ufanarme en decir que de ese MAESTRO yo he tenido más, pero mucho más que muchos otros.



SALVADOR ZUBIRÁN es un representante genuino de una generación de mexicanos cuya actividad profesional se desarrolló en los años cuarenta, cuando la vida institucional del país estaba en ciernes. Este mexicano, médico de profesión, líder de sus iguales, siempre destacó su capacidad de lucha como un distintivo de su comportamiento ante la vida; se enorgullecía de no haber flaqueado en sus propósitos y no haber negociado sus valores éticos. Esto es un aspecto atractivo para conocer su obra y de cómo logró zanzar el abismo entre sus sueños y realizaciones.

Esta colección nos muestra los distintos quehaceres desarrollados por este hombre, que al igual que otros hombres de su época, en virtud de su calificación profesional y sus dotes personales, lo colocaron desde joven en altas responsabilidades en el sector público. A lo largo de la colección se refleja su quehacer como investigador, líder de proyectos novedosos y paradigma de la medicina mexicana. No cabe duda que existe consenso en que el Instituto Nacional de la Nutrición que lleva su nombre, es para muchos mexicanos y para los profesionales de la salud, fuente de prestigio nacional e internacional desde que fuera creado por este egregio mexicano.

El cuarto tomo incluye algunos *Testimonios*. La primera parte recoge mensajes alusivos a reconocimientos que se le ofrecieron en distintas etapas de su vida. La segunda parte se integra por los testimonios ofrecidos en ocasión de los cincuenta años del Instituto Nacional de la Nutrición; la tercera parte presenta testimonios recientemente elaborados a petición expresa del Comité Organizador.

