

## EN LA FRONTERA DE LA MEDICINA CON LA BIOQUIMICA

Patricia Espinosa Hernández\*

La bioquímica, que sin duda alguna arrancó de la química orgánica, pronto se emancipó logrando definirse como una ciencia independiente.

Esto pudo suceder a principios de siglo cuando Fisher lograba encadenar aminoácidos para formar dipéptidos, tripéptidos... oligopéptidos y finalmente polipéptidos con todas las características físicas de una proteína.

En la medida que la bioquímica se realizaba como ciencia independiente, se emancipaba de la química orgánica, acercándose progresivamente a la medicina.

*La medicina*, a su vez, se liberaba de empirismos para alcanzar su independencia. De esta independencia tenemos testimonio secular, desde el mismísimo Hipócrates.<sup>1</sup> En el transcurso de esta emancipación de pronto se abrió de brazos a la bioquímica cada vez más y más hasta lograr hacerse bioquímico-“dependiente”. Más o menos esta es la etapa actual. Una medicina atrapada por la bioquímica.

### *Balance final*

Resumiendo, la bioquímica se ha “medicalizado” a través de sus motivaciones. Al paso que la medicina se ha “bioquimizado”. Claro que esta mediatización no debe preocuparnos porque a través de las explicaciones bioquímicas el médico, por fin, puede dar cuenta de mecanismos patogenéticos hasta entonces impenetrables.

Dicho en otros términos: el ochenta por ciento de los trabajos realizados por los investigadores bioquímicos actuales van encaminados a resolver un problema médico; ya sea far-

macológico, ya sea un mecanismo fisiopatológico, ya sea el abordaje del cáncer en su doble vertiente: cancerogénesis o cancerolisis.

De igual modo podríamos afirmar que cada vez que el médico quiere razonar la patogenia de una enfermedad recurre invariablemente a un lenguaje bioquímico. Así sea para explicar una nefropatía, una hepatopatía o el mecanismo de actuación de un fármaco.

### *Sentencia atrevida*

Después de este exordio, tal vez no parezca exagerado escribir esta sentencia:

“TODA ENFERMEDAD TIENE UNA FASE BIOQUIMICA O FISICO-QUIMICA”.

Naturalmente a condición de que nos traslademos de la fenomenología aparente, al nivel molecular.

Intentaremos revalidar esta afirmación analizando tres puntos fundamentales que han surgido de la bioquímica enfocada hacia la medicina.

- a) Lesión bioquímica.
- b) Síntesis letal.
- c) Patología molecular.

### *Lesión bioquímica*

El concepto de “lesión bioquímica” fue introducido por R.A. Petters en el año 1936. Según este autor, en toda alteración morfológica habían necesariamente cambios bioquímicos iniciales. Es cuestión de buscarlos con los medios adecuados.

Incluso las alteraciones histológicas obtenidas por técnicas histoquímicas van precedidas

\* Departamento de Bioquímica y Biofísica. ESM del IPN.

de cambios bioquímicos que hasta ahora pasaron desapercibidos.

Por tanto, si la alteración bioquímica acontece “antes” de que se haga visible la alteración histoquímica, podemos asegurar que la meta del analista es, debe ser, la de sustituir la anatomía patológica, por el análisis bioquímico inicial.

A través del análisis bioquímico encontramos la lesión bioquímica en la etapa todavía reversible del proceso patológico.

En última instancia, el capítulo de “errores congénitos del metabolismo”, tal como lo enunció Garrod a comienzos de siglo, no sería más que un comportamiento de lesión bioquímica aplicada a la genética.

### *Punto de partida*

El trabajo original de Sir Petters se inició en Oxford en el año 1932. Lo podríamos resumir en estos cinco puntos:

1. Las palomas con carencia de vitamina B<sub>1</sub> tenían disminuido el consumo de oxígeno a nivel cerebral.
2. Cuando Petters añadía vitamina B<sub>1</sub> al cerebro, éste recuperaba el consumo normal de O<sub>2</sub> y paralelamente desaparecía el ácido pirúvico acumulado en ausencia de vitamina B<sub>1</sub>.
3. Cinco años más tarde, Lohman, en el laboratorio de Meyerhoff (Heidelberg), descubre que el cofactor para el ácido pirúvico era la cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina. Es decir la vitamina B<sub>1</sub>.
4. Paralelamente a las experiencias de Lohman, Petters y Ochoa confirmaron que cuando descendía la carboxilasa en el cerebro, la oxidación podría estimularse por el pirofosfato de tiamina y no por la tiamina.
5. Por todo lo cual quedaba asentado que la lesión bioquímica se reducía a una carencia de pirofosfato de tiamina con la cual se bloqueaba el sistema de oxidasas normal para metabolizar al ácido pirúvico.

Esta fue la primera afirmación de lesión bioquímica, confirmada experimentalmente.

Y de aquí surgió el concepto de *Lesión bioquímica*.

En aquellos entonces pudo parecer un con-

cepto revolucionario. Hoy es un concepto ampliamente desarrollado.

### *Síntesis letal*

Este nuevo concepto también arranca de los trabajos de Sir R. A. Petters quien al trabajar en 1952 con una planta africana, el *Dyocofetalum cymosus*, observó que a pesar de tratarse de una especie vegetal no tóxica, al pasar por el organismo del ganado, se transformaba en “venenosa”.

Justo lo contrario de lo que sucede con muchas sustancias tóxicas que al llegar al hígado se “desintoxican”. Este último ejemplo se ha descrito como un proceso antigénico en virtud del cual las moléculas “venenosas” se conjugan con acetilos, glucorónidos o sustancias sulfuradas, logrando sintetizar moléculas conjugadas sin actividad tóxica.

En este caso el hígado se defiende por sulfonconjugación, glucurononconjugación o formación de acetil derivados. Es el camino habitual que sigue el organismo para defenderse a nivel bioquímico.

En cambio, en los casos de *síntesis letal* las cosas van al revés. El *Dyocofetalum cymosum* tiene entre sus componentes bioquímicos un fluoroacetato que no es tóxico ni *in vivo* ni *in vitro*. Pero cuando el organismo lo transforma en otro compuesto de síntesis —el fluorocítrico— el animal muere con un cuadro tóxico de convulsiones musculares provocado por los fluorocitratos que biosintetizó el propio animal.

Lesión bioquímica y síntesis letal son conceptos que han surgido de los laboratorios de química biológica y han sentado carta de naturaleza en el seno de la medicina práctica.

### *Concepto de patología molecular*

Este concepto surgió de Linus Pauling. Por lo menos fue él quien lo utilizó por primera vez al trabajar con la molécula de hemoglobina y estudiar la anemia falciparum, enfermedad muy frecuente entre los negros de Africa.

Se trata de una anemia cuya característica de laboratorio es la presencia de glóbulos rojos en forma de hoz (falciformes).

Analizando la estructura molecular de esta hemoglobina anormal (llamada S) se compro-

bó que la anomalía se reducía a la transformación de un solo aminoácido. La valina es reemplazada por el ácido glutámico en la secuencia de la cadena de aminoácidos. Este cambio se realiza en el aminoácido número 6. A primera vista parece un hecho intrascendente. Sin embargo...

A partir de este momento la medicina molecular se entroniza, pudiendo encontrar la cosecha en libros especialmente dedicados a este problema. Allí se encuentran frutos nuevos, inesperados... Así por ejemplo, en *La médecine moléculaire* Djian, se presenta con el siguiente contenido:

Capítulo primero: Herencia e información genética.

Capítulo segundo: Enfermedades moleculares. Patología molecular. Enfermedades genéticas enzimáticas.

Capítulo tercero: Agresión y defensa a nivel molecular. Infecciones y enfermedades bacterianas. Infección viral.

Capítulo cuarto: Sistema nervioso central y bioquímica molecular. Memoria molecular.

Fenómenos moleculares del sueño y vigilia.

Capítulo quinto: Farmacología molecular. Introducción a una terapéutica racional.

El examen atento de este índice nos da idea del vastísimo campo que tiene la bioquímica en la medicina actual.

### *Embriología y bioquímica*

En donde puede confirmarse el vasto alcance de la bioquímica es en la embriología. Antes de surgir un botón proliferante se puede detectar una variación bioquímica a nivel molecular. Las experiencias de Meryl Rose y James D. Ebert fueron determinantes. Una mancha germinativa como la mácula densa del embrión de pollo que terminará en zona pulsátil primero, y corazón después, antes de "mostrarse" histológicamente, podemos detectarla por caminos bioquímicos tales como reacciones inmunosensibles, hoy en boga por la técnica de inmunovaloración. Con esto se confirma que antes de las estructuras diferenciadas, asoma una organización a nivel molecular que puede detectarse bioquímicamente.

### *Enfermedad molecular*

Actualmente la enfermedad molecular puede definirse como un estado relacionado con la presencia de un desequilibrio bioquímico; corrientemente se trata de una proteína alterada.

Como ha hecho notar recientemente Zuckerkandl y Pauling, aunque existen enfermedades moleculares, no pueden existir moléculas enfermas. A nivel molecular sólo se puede hablar de variaciones de estructura y alteraciones de las propiedades físico-químicas.

La enfermedad, como la vida misma, puede explicarse por una relación entre moléculas, pero no por una propiedad de cada molécula.

Por tanto, el concepto de enfermedad molecular se refiere, específicamente, a la alteración de las relaciones entre las moléculas que se encuentran establecidas genéticamente.

Ahora bien, puesto que los genes dirigen la síntesis proteica y puesto que existe un número enorme de proteínas en el cuerpo humano, es fácil imaginar el abrumador número de "enfermedades moleculares" teóricamente posibles. En el caso de la hemoglobina, una lista formada en 1980 incluye más de cincuenta variantes hereditarias, todas ellas posibles inductoras de procesos patológicos. (J. Bernard, A. Valls).

### *Clasificación*

La enfermedad molecular puede considerarse clasificada en tres categorías principales:

- 1o. Interferencias entre las funciones moleculares.
- 2o. Interferencias en la adaptación de la molécula al medio intracelular.
- 3o. Interferencias en la marcha de las síntesis moleculares.

1o. El primer tipo de enfermedad molecular está representado por los estados asociados a la presencia de una forma especial de hemoglobina, conocida como HbM. Las hemoglobinas de este tipo tienden a formar metahemoglobina, que es inadecuada para su función propia de transportadora de oxígeno. Numerosas comunicaciones han mostrado que la alteración estructural conducente a la formación de la hemoglobina HbM, afecta a cierta

región de la cadena polipeptídica de la hemoglobina. Esta es la región conocida "centro básico". Cinco hemoglobinas, que difieren de la normal en uno de los aminoácidos de la secuencia de esta región fueron descritas entre 1960 y 1961.

2o. La enfermedad molecular puede ser producida por una alteración de la estructura, lo cual no interfiere la función específica de la proteína, pero sí alguna de sus propiedades físico-químicas.

Las formas de "enfermedad molecular" mejor conocidas hasta el presente, pertenecen a este tipo. Parecen estar estrechamente relacionadas con los cambios de "solubilidad" de la molécula de hemoglobina, debidos a la modificación de su secuencia de aminoácidos.

Como han observado Zurckerkandl y Pauling, la hemoglobina se ha mostrado especialmente sensible a este respecto por hallarse en solución dentro de los glóbulos rojos en 30 por ciento; concentración que pocas moléculas son capaces de alcanzar.

El más leve cambio en la solubilidad puede causar precipitación de hemoglobina en el interior de los glóbulos rojos.

La mejor ilustración de este fenómeno la ha proporcionado Pauling, con su original observación acerca de la hemoglobina anormal de los glóbulos afectados de anemia falciforme.

La oxidabilidad de la oxihemoglobina no está afectada por la sustitución de aminoácidos característicos de este tipo de hemoglobina, pero, tras su desoxigenación, las moléculas tienden a interactuar y alinearse a lo largo de fibras que tienden a deformar los glóbulos rojos, llevándolos de este modo a su pronta destrucción y produciendo las alteraciones características de la circulación de glóbulos rojos afectados por la anemia.

3o. Algunas de las formas de enfermedad molecular conocidas actualmente, como las talasemias, muestran la evidencia de una disminución en la síntesis de hemoglobina. Es posible que el mismo defecto genético pueda causar al mismo tiempo la hemoglobina anormal, pero existe asimismo la evidencia de que en la talasemia puede hallarse implicado más de un tipo de defecto genético.

### *Un poco de historia*

La importancia histórica del concepto de "enfermedad molecular" es extraordinaria. Se ha dicho que los hallazgos de Pauling y cols., en 1949, marcan el comienzo de una nueva era en la medicina.

El estudio de las enfermedades moleculares ha experimentado un impresionante progreso en los pocos años transcurridos desde que fue introducido este concepto.

La mayor parte de este éxito puede atribuirse a la aplicación de métodos nuevos al estudio de la estructura de las proteínas y a la introducción de conceptos físico-químicos para la predicción del comportamiento de las moléculas.

La idea de una asociación entre la enfermedad y los cambios químicos en el cuerpo es ciertamente antigua, pero las investigaciones de Pauling ofrecen la primera demostración clara de la reacción entre una alteración de la estructura proteínica y el desarrollo de un estado patológico.

Junto con el concepto de "defecto innato", el concepto de "enfermedad molecular" se aplica a determinados estados genéticos y aporta nueva relevancia a la importante idea de Garrod sobre la "inividualidad química".

### *Genética, farmacología y bioquímica*

El estudio de las enfermedades moleculares ha proporcionado también una importante información referente a las relaciones entre los defectos genéticos y los factores exógenos en el desarrollo de la enfermedad.

En 1949, el bioquímico y genetista J.M.S. Haldane, lanzó la idea de que no todos los individuos son igualmente sensibles a la infección por malaria y, en 1957, Allison probó que las personas portadoras de glóbulos afectados por anemia falciforme son efectivamente más resistentes a la malaria subterciana. Los estudios sobre poblaciones han mostrado que los genes responsables de esta y otra anormalidad genética de los glóbulos rojos son extrañamente frecuentes entre genes que habitan en zonas donde la malaria maligna es endémica.

Parece pues, que la gran resistencia de los individuos con el gen mutante favorece su su-

pervivencia y, consecuentemente, la difusión del gen entre la población. Esta y otras observaciones similares hechas en los últimos años, demuestran la importancia de los nuevos puntos de vista abiertos a la ciencia médica por combinación de las investigaciones genéticas y bioquímicas con los estudios epidemiológicos.

### *Más allá de la patología molecular*

Naturalmente, los ejemplos precedentes no constituyen una visión completa de la influencia de la ciencia bioquímica en la medicina moderna. El desarrollo de la bioquímica ha afectado no solamente los conceptos de la enfermedad, sino también los métodos de diagnóstico y tratamiento. La aplicación de los métodos bioquímicos constituyen actualmente una rutina en los laboratorios clínicos modernos, y el conocimiento del mecanismo de acción de los medicamentos, derivado de la comprensión de su comportamiento bioquímico, ha hecho posible el desarrollo de nuevos y muy importantes fármacos.

En México disponemos de una magnífica fuente de información doctrinal, en el libro de Ruy Pérez Tamayo, *Patología molecular subcelular y celular*, editado por la Prensa Médica Mexicana, así como en la escuela que surgió alrededor del maestro.

### *¿Química o física?*

Ha llegado el momento de hablar. Los médicos están tan mediatizados por la bioquímica que acaban por olvidar que todo el lenguaje bioquímico es esencialmente *físico*.

En rigor no hay más que una ciencia: la física. La química moderna, es física. La biología molecular, es física; la genética, es física...

El día que Rutherford recibió el Premio Nóbel de Química, en los mismos estrados de Suecia dijo: "Me pasé la vida haciendo transmutaciones de cuerpos radiactivos, y hoy me habéis transmutado de 'físico' en 'químico'." Y luego añadió... "no me preocupa ni un tanto así porque estoy convencido de que el investigador que no cultiva la física (sea biólogo, químico o genético) no pasa de un simple 'coleccionista de sellos' por tanto, o física o nada".

### *Frontera química-física*

Por esta razón nos parece indispensable ensanchar el tema hablando de mecánica cuántica como raíz sustantiva de todo la estructura molecular. Tal vez nos lo agradezca el médico que vive entre medicina nuclear y medicina molecular.

### *Cuatro puntos fundamentales*

1o. La mecánica cuántica surge frente a la mecánica clásica. Se inicia a principios de este siglo y logra superar los cuatro puntos fundamentales de la física newtoniana.

2o. Las cuatro columnas que la sustentan podríamos definir las así:

materia;  
energía;  
espacio, y  
tiempo.

3o. Fundamentalmente podríamos resumir la mecánica cuántica diciendo que vino a confundir estas columnas en un solo monumento.

La mecánica clásica contraponía la materia a la energía, como dos conceptos radicalmente distintos. Por un lado colocaba la "res" *extensa* y por otro lado la "res" *intensa*. Ambos criterios quedaron superados por un concepto único que venía a decirnos que la energía condensada, es materia; y que a su vez la materia liberada, era energía.

4o. Otro tanto sucedió con el binomio espacio-tiempo. El espacio se transformó en campo y no sería muy difícil imaginar las partículas elementales como burbujas espaciales que se concretan en su seno.

Antes se concebía el espacio como una bolsa dentro de la cual había cosas. Hoy diríamos que estas cosas son burbujas del propio espacio al que llamamos "campo".

El "tiempo", a su vez, está condicionado por la velocidad, a tal punto que puede deformar el espacio y hasta anularlo completamente. Esto vino a decirnos Einstein y después de la relatividad sabemos que el tamaño puede anularse en función de la velocidad si ésta es suficiente. Los ejemplos paradójicos de Einstein declarando el espacio en función del tiempo y viceversa, han sido demasiado "usados" para volver a insistir sobre ellos.

### *Historia en tres etapas*

La mecánica cuántica podríamos sistematizarla en tres etapas:

- a) Desde 1900 a 1925 se inicia el “cuarteamiento” de la energía. El concepto de “continuo” se rompe en mil pedazos y lo que era una onda se hace discontinuo, se consolida, se hace corpuscular. Cada corpúsculo energético elemental se llamaría “quanto”. Y la luz será un chorro de “quantos” discretos y concretos. La electricidad un chorro de electrones. La gravedad un chorro de gravitones. La onda energética se hizo pedazos. A partir de entonces todo es nuclear, todo es corpuscular. Muere el concepto de continuidad y prevalece el de discontinuidad.
- b) En 1925 la batuta pasa de las manos de Planck a las de Luis de Broglie. Este príncipe hace un pacto con la teoría clásica de la continuidad energética de tipo ondulatorio y enuncia la “mecánica ondulatoria”. Pero no es la mecánica clásica ondulatoria, sino la “mecánica cuántica ondulatoria”. Luis de Broglie acepta la discontinuidad energética, solamente a condición de una propagación ondulatoria exactamente igual, como sucedía en la propagación continua de las ondulaciones energéticas de antaño. ¿Cómo puede ser esto? ¿Es la energía de tipo ondulatorio o de tipo corpuscular? Un día De Broglie contesta a un impertinente que le quiere situar en uno de los dos bandos, y le dice: “Lunes, miércoles y viernes estoy con los de la teoría corpuscular. Martes, jueves y sábados con los de la teoría ondulatoria”. Si Planck había congelado la energía, Luis de Broglie le volvió a dar una cierta elasticidad ondulatoria. Y concibió la ondulación con el corpúsculo diciendo que son dos caras de la misma moneda.
- c) Finalmente Einstein y Planck borraron los límites entre materia y energía para terminar diciendo que:

$$E = mc^2$$

Lo que en cierta manera nos dice que materia y energía son una misma cosa. O por lo menos que pueden transformarse la una en la otra.

### *Conceptos básicos precisos*

Esta nueva postura, la de la mecánica cuántica, determinó nuevos conceptos estructurales. Por lo pronto debíamos añadir cuatro conceptos fundamentales:

- 1o. Partícula elemental.
- 2o. Campo.
- 3o. Spín.
- 4o. Paridad.

Ninguno de los cuatro se encontraban en la mecánica clásica.

La partícula elemental va aunada al concepto de campo. Es una resultante, una especie de “secreción” del campo. Conocemos los nombres de las partículas una vez establecidas: protón, electrón, neutrón, las cuales son en cierto modo “permanentes” pero tienen un metabolismo constante y en su continua integración-desintegración debemos entenderlas como complejos dinámicos en equilibrio, siempre dispuestas a transformarse unas en otras. Fugazmente, energéticamente, velozmente.

El programa es demasiado vasto para intentar resumirlo aquí.

Lo dejamos para una nueva empresa en la que destacaremos de una manera especial el capítulo de las oxidaciones y peroxidaciones a partir del oxígeno polifacético; simplete, diplete, triplete que ha penetrado en el nuevo centro del metabolismo intermediario. Desde allí podremos brincar a tres aplicaciones de alta significación: metabólica, farmacológica y patogénica.

#### RESUMEN

Lo que queremos señalar en este artículo puede resumirse en esta conclusión: En la frontera de las ciencias básicas y la medicina, se ha encontrado el vocabulario que nos da razón y cuenta de la enfermedad en todas sus dimensiones; desde la patogenia hasta los mecanismos farmacológicos de recuperación.

#### SUMMARY

The intention of this article can be summarized in this conclusion: in the borderline of

basic Sciences and Medicine the vocabulary has been found which gives us the reason and the account of disease in all its dimensions; from pathogeny to the pharmacological mechanisms of recovery.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Bernard, J.:** "Grandeza y tentaciones de la medicina". Ed. Noguer, 1a. Ed., 1974.
2. **Cameron, A.:** "New Pathways in Chemical Pathology". Churchill, Londres, 1960.
3. **Dawkins-Ress:** "A Biochemical Approach". Oxford Ed. Universidad, Oxford, 1965.
4. **Djina, J.:** "La medicina moleculaire". Ed. Robert Laffont, S.A., 1970.
5. **Ebert, J.:** "The First Heartbeats" *Scientific American*, Mar. 82, p. 87, 1959.
6. **Fischer, E. (1895):** "Einfluss der Konfiguration auf die Wirking der Enzyme": III. Chem. Ber., 28, 1429-1439; *Kohlenhydrate und Fermente*, pp. 850-859.
7. **Fisher, E. (1899-1906):** "Untersuchungen Über Aminosäuren Polypeptide und Proteine". Berlin: Springer (1906), 770 pp.
8. **Garrod, A.:** "Inborn errors of Metabolism". *Oxford Medica Publication* 2d. edition, 1923.
9. **Haggis, G.:** "Introduction to molecular biology". Ed. Logman, 2d. Ed., 1974.
10. **Haldane, J.:** "The Philosophy of a Biologist". Oxf. Univ. Press, Oxford, 1946.
11. **Hipócrates:** "Oeuvres Choissies D'Hippocrate". Paris. Labe Editeurs, 1855.
12. **Liebig, J.:** "Chemische Briefe". J. Springer, Berlin, 1840.
13. **Lohmann, K. and Schuster, P.:** "Untersuchungen über die Cocarboxylase". *Biochem. Zeit.*, 294: 188, 1937.
14. **Meyerhof, E.:** "Die Chemischen Vorgänge in Muskel". J. Springer, Berlin, 1930.
15. **Ochoa, S.:** "Repetición del ácido ribonucleico de virus". *Ciencia*, vol. XXIV, p.:13, 1965.
16. ——— "Síntesis enzimática del ácido ribonucleico". Conferencia Nóbel publicada en *Ciencia* vol. XX, p. 1, 1960.
17. ——— "Biological mechanisms of carboxylation and decarboxylation". *Physiological Review*, XXXI-56, 1951.
18. ——— "Carbohydrate metabolism in brain tissue". 27 Annual Conference of the Milbank Mem. Fund., 1950.
19. **Pauling, L. and Cornell, C.D.:** "Magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carboxy hemoglobin" *Proc. Nat. Ac. Sci.*, 22, 210-06, 1936.
20. ——— "Nature of the Iron-Oxygen bond in oxyhemoglobin" *Nature*, 203, 182-3, 1964.
21. **Peters, R., Sir:** "Biochemistry of Brain tissue". *Chem. and Ind.* vol. 59, p. 373, 1940.
22. ——— "Pyruvate oxidase in Brain". *Biochemical Journal*, XXXI-2240, 1937.
23. **Peters, R., Sir and S. Ochoa:** "Metabolism and function in Nervous Tissue". *Biochem Society Symposia*, Núm. 8. Cambridge, 1952.
24. **Polonovski, M.:** *Biochemie Medical*, 4 vols., Masson Edit. Paris, 1979.
25. ——— *Patologie Chimique*, 2 vols., Masson Edit. Paris, 1970.
26. **Rose, M.:** "Feedback in the differentiation of cells". *Scientific American*, Dic. 26, 1958.
27. **Tamayo, R.P.:** "Patología molecular, subcelular y celular". *La Prensa Médica Mexicana*, 1971.
28. **Valls, A.:** *Introducción a la Antropología*, Parte 5a. Antropología molecular. Labor Universitaria. Barcelona, 1980.