

Juan Negrín (1892-1956) y la investigación experimental en el Laboratorio de Fisiología de la Junta para Ampliación de Estudios

JOSEP LLUIS BARONA VILAR (*)

SUMARIO

Introducción. La formación científica de Juan Negrín. La obra científica de Juan Negrín en España. El Laboratorio de Fisiología general de la J.A.E. Las actividades del Laboratorio y el equipo de fisiólogos en torno a Juan Negrín.

RESUMEN

En el marco del despliegue institucional que vivió la ciencia española durante las tres primeras décadas de nuestro siglo debido a la labor desempeñada por la J.A.E., la investigación experimental en biomedicina ocupó una posición muy preferente, merced a la creación de nuevos laboratorios de Histología normal y patológica, Anatomía microscópica o Serología y Bacteriología que, junto al Instituto Cajal, elevaron su nivel científico y su prestigio internacional. El Laboratorio de Fisiología General, creado en 1916 y dirigido desde sus comienzos por Juan Negrín López fue el principal impulsor de las investigaciones en fisiología experimental a través de amplias relaciones con instituciones de Europa y América. Negrín fue el catalizador de un amplio grupo de científicos que se formaron en las mejores universidades del mundo. El presente artículo analiza las actividades del Laboratorio de Fisiología General, así como la formación científica y la obra de Juan Negrín.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década han aparecido un número considerable de trabajos que, desde distintas perspectivas, han aspirado a analizar la instalación de la actividad científico-técnica española en las primeras décadas de nues-

Fecha de aceptación: 5 de julio de 1990.

(*) Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Universitat de València.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 València.

DYNAMIS

Acta Hispanica ad Medicinæ Scientiarumque Historiam Illustrandam. Vol. 10, 1990, pp. 255-273.
ISSN: 0211-9536.

tro siglo (1). No es de extrañar el interés que esta época suscita en la actualidad entre los estudiosos de nuestra tradición científica, porque en ella se encuentran las claves que permitirán establecer los antecedentes inmediatos de nuestra realidad actual. El despliegue institucional de promoción de la actividad científica llevado a cabo, muy especialmente, por la Junta par Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas desde los primeros años de nuestro siglo adquirió, sobre todo a partir de la segunda década, una amplia y compleja organización de centros de investigación que marcó un hito sin precedentes en la historia de la ciencia española. Jamás en España la actividad científica había gozado de un grado tal de respaldo institucional. Las memorias correspondientes a las actividades de la Junta para Ampliación de Estudios (J.A.E.) (2) son un buen testimonio de ello y, al mismo tiempo nos

-
- (1) La labor de recuperación de nuestra tradición científica inmediata ha tenido en los últimos años numerosas manifestaciones, casi siempre centradas en su desarrollo en el mundo científico catalán en torno al *Institut d'Estudis Catalans* o bien al círculo científico madrileño creado en torno a la Residencia de Estudiantes y, sobre todo, la Junta para Ampliación de Estudios. En ese marco cabe encuadrar la publicación facsimil de la revista *Residencia*, Madrid, CSIC, 1988, los números monográficos dedicados a la J. A. E. por la revista *Arbor*, (1987), nos. 493, 499 y 500, o el simposium internacional celebrado recientemente y coordinado por J. M. Sánchez Ron sobre la J.A.E. (SÁNCHEZ RON, J. M. (coordinador) (1988). *La Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas 80 años después (1907-1987)*. 2 vols., Madrid, C.S.I.C.). Si nos ceñimos exclusivamente a la literatura aparecida en la última década, conviene también considerar el trabajo, más específico de GLICK, Th. F. (1986). *Einstein y los españoles. Ciencia y sociedad en la España de entreguerras*. Madrid, Alianza; la monografía sobre *El exilio español en México*. Madrid, Ministerio de Cultura, 1983; la síntesis de SÁENZ DE LA CALZADA, M. (1986). *La Residencia de Estudiantes 1910-1936*. Madrid, o la reciente biografía científica BARONA VILAR, J. Ll.; MANCEBO, M. F. (1989). *José Puche Álvarez (1896-1979). Historia de un compromiso*. Valencia, Generalitat Valenciana.

Además de estos trabajos, la bibliografía que puede considerarse adecuada para encuadrar el tema es muy numerosa; no así aquella que se refiere de forma específica a trazar el perfil científico y humano de Juan Negrín. A título de representación citemos al menos aquellas aportaciones sobre Negrín: GLICK, Th. (1982). Juan Negrín, en: *Diccionario Histórico de la Ciencia Moderna en España*. Barcelona, Península. MARICHAL, J. (1974). Ciencia y política: la significación histórica del doctor Negrín. *Triunfo*, 22 de junio. PUCHE ÁLVAREZ, J. (1957). Juan Negrín. *Ciencia (Méx.)*, 17, 109-112 y BARONA VILAR, J. Ll. (en prensa). Nota sobre Juan Negrín en el Laboratorio de Fisiología de la J.A.E., en: *Actas del IX Congreso Nacional de Historia de la Medicina*. Zaragoza, 1989.

- (2) Entre los diversos testimonios de las actividades regulares desarrolladas en los laboratorios de la Junta conviene tener en cuenta las *Memorias* anuales publicadas por la institución, los *Libros de Actas* de las sesiones y los *Libros de la Comisión ejecutiva*. Las sucesivas memorias sobre los *Trabajos de investigación y ampliación de estudios* para cada curso académico

permiten elaborar un organigrama general en torno a las instituciones siguientes (3):

CENTROS DE INVESTIGACIÓN INTEGRADOS EN LA J.A.E.

CENTRO DE ESTUDIOS HISTÓRICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS, integrado por:

Trabajos de Geología.

Trabajos de Botánica.

Trabajos de Zoología.

Comisión de Investigaciones Paleontológicas y Prehistóricas.

Laboratorio de Investigaciones Biológicas (Instituto Cajal).

Laboratorio de Fisiología General.

Laboratorio de Histología normal y patológica.

Laboratorio de Investigaciones Físicas.

Trabajos de Química.

Laboratorio de Matemáticas.

OTROS CENTROS Y ACTIVIDADES

Trabajos de Economía.

Residencia de Estudiantes, que a su vez contaba con los centros siguientes:

Laboratorio de Anatomía microscópica.

Laboratorio de Química General.

Laboratorio de Serología y Bacteriología.

Instituto Escuela.

Cursos de profesores extranjeros.

Conviene tener en cuenta este marco global para mejor situar el papel desarrollado por cada una de las instituciones científicas fundadas por la Junta, entre otras razones porque eran habituales las relaciones de intercambio entre las personas y las instituciones de toda índole, en un marco de fervor cultural estrechamente ligado a una etapa de inusitado optimismo histórico (4). Es precisamente ése el ambiente en el que se desarrolló la labor

ofrecen una información muy detallada del personal científico vinculado a las actividades de cada laboratorio, así como a sus líneas de investigación.

- (3) El marco institucional de las actividades científicas de la Junta sufrió ligeras modificaciones a lo largo de las tres primeras décadas de nuestro siglo. No obstante, el organigrama que ofrecemos puede considerarse como el marco estable de funcionamiento de la misma.
- (4) No cabe duda de que el apogeo de las actividades científicas y técnicas en nuestro país no constituía un fenómeno cultural aislado. Por el contrario, la confianza en la capaci-

científica de Juan Negrín y su contribución al cultivo de la fisiología experimental en nuestro país.

LA FORMACIÓN CIENTÍFICA DE JUAN NEGRÍN (1892-1956)

Desde su fundación en 1916, el Laboratorio de Fisiología General, dependiente en un primer momento de la Residencia de Estudiantes y más tarde directamente de la Junta, estuvo dirigido por Juan Negrín López, figura clave en la historia contemporánea española (5). Recordemos siquiera algunos de los aspectos de su biografía relacionados con su formación científica. Nacido en Las Palmas de Gran Canaria el tres de febrero de 1892 en el seno de una familia bien acomodada perteneciente a la oligarquía comercial isleña, su buena posición y el prestigio alcanzado por la cultura científica alemana en aquel tiempo le llevaron a cursar los estudios de medicina en dos de los centros universitarios de primer rango europeo: las universidades alemanas de Kiel y Leipzig (6). En 1906, a los catorce años, Negrín había finalizado los estudios de bachillerato y ese mismo año se trasladó a Alemania para iniciar estudios universitarios. Resulta destacable que fuera en la Universidad de Leipzig —famosa por su tradición experimental en fisiología desde la creación por Carl Ludwig en 1865 del modélico Instituto de investigación que se convertiría durante las últimas décadas del siglo XIX en cuna de la principal escuela fisiológica europea— donde Negrín cursó la segunda

dad de la ciencia para entender y transformar el mundo formaba parte de una particular visión del mundo, propia de un amplio movimiento cultural de carácter humanista y laico.

- (5) Seguramente Juan Negrín es uno de los personajes más significativos y complejos de la historia española contemporánea; por esa misma razón, su dimensión política y su labor de gobierno deberán ser analizada con precisión por los historiadores de la España actual. Nuestro abjeto aquí sólo consiste en intentar un acercamiento adecuado a su personalidad como científico, faceta ésta poco conocida de su actividad, pero de necesaria consideración para cualquier perspectiva rigurosa de su dimensión histórica.
- (6) La mayor parte de los datos biográficos que a lo largo del artículo se recogen proceden del testimonio del propio Negrín, plasmado en diversos *curricula* por él elaborados y existentes en el Archivo de la Junta para Ampliación de Estudios (Archivo J.A.E.), caja 1897. También ha aportado detalles de interés Juan MARICHAL (1974). Ciencia y política: la significación histórica del doctor Negrín, *Triunfo*, 22 de junio de 1974. En la actualidad, me consta que la Residencia de Estudiantes está a punto de publicar las conferencias que sobre Negrín impartió hace poco más de un año el propio Marichal en la Residencia.

parte de los estudios de medicina y se formó como fisiólogo bajo el magisterio de Theodor von Brücke, uno de los principales fisiólogos europeos de su tiempo.

En aquella universidad alemana se doctoró en 1912 e inició una prometedora carrera universitaria. Un año antes de concluir su doctorado, el archivo de la J.A.E. nos desvela una carta de Negrín a Santiago Ramón y Cajal, en la que solicita de la Junta una pensión de un año de 250 a 300 pesetas para continuar sus estudios en Leipzig. La carta está fechada el 20 de febrero de 1911 y tras reunirse la Comisión ejecutiva el 27 de abril decidió denegarle la pensión, si bien le concedió la consideración de pensionado con esa fecha (7). Como es sabido, la consideración de pensionado sin cuantía económica significaba que, tras la aprobación a su regreso del trabajo realizado en el extranjero se le otorgaba un certificado de suficiencia, el cual habilitaba al interesado para acceder a oposiciones a cátedra, en el turno de auxiliares (8).

Ya durante los últimos semestres de la carrera, Negrín se había incorporado al grupo de von Brücke en calidad de ayudante sustituto, de manera que al finalizar la licenciatura fue nombrado asistente numerario del Instituto de Fisiología de la Universidad de Leipzig (9). Durante esos años, volcado en el fervor por la ciencia, cursó también en aquella ciudad alemana los estudios de química y, según su propio testimonio, en 1915 le faltaba «únicamente para terminarla las dos terceras partes del curso dedicado a la obtención de preparados orgánicos» (10).

Todo hace pensar que los acontecimientos bélicos impidieran acabar sus estudios de química a un Negrín, casado en Alemania, con dos hijos, que en octubre de 1915 tuvo que salir de aquel país, «...a causa de las anormales circunstancias que por razón de la guerra se atravesaba, constituyendo un obstáculo para la continuación de sus trabajos» (11).

Así las cosas, se vio forzado a regresar a Las Palmas, renunciando a una oferta que había recibido en Leipzig para pasar al puesto de *Privatdozent* en

(7) Archivo J.A.E., caja 1897.

(8) Esta consideración y el haber revalidado en España el título de doctor, le brindaron pocos años después la posibilidad de acceder a la Cátedra de Fisiología de la Universidad de Madrid.

(9) Los detalles académicos de su estancia en Leipzig figuran en una memoria manuscrita elaborada por el propio Negrín, que se encuentra en el Archivo J.A.E., caja 1897.

(10) Archivo J.A.E., *loc. cit.*

(11) Archivo J.A.E., *loc. cit.*

fisiología, con una experiencia importante de participación en la docencia teórica y experimental universitaria. El carácter apresurado de su regreso se evidencia en su propio testimonio al afirmar que no disponía de ningún ejemplar de sus publicaciones científicas, «pues han quedado con mi biblioteca, mobiliario, etc..., en Alemania hasta que termine la guerra» (12). No cabe duda de que su deseo, en aquellos momentos, era apartarse con su familia del conflicto bélico y regresar a Alemania en cuanto se restaurase la normalidad. De hecho, circunstancias excepcionales, como la militarización de muchos de sus colegas, le habían obligado a menudo a asumir funciones docentes de mucha mayor responsabilidad que la que correspondía a su condición de ayudante. Así, al relatar su *curriculum* académico relativo a su estancia en Leipzig, Negrín señala haber impartido una docencia de clases prácticas de laboratorio de seis horas semanales, haber contribuido a la preparación de la parte experimental de las lecciones e incluso impartido lecciones en ausencia del catedrático y de los asistentes primero y segundo (13).

Durante esa primera etapa de formación y de incorporación a la vida académica Negrín inició sus primeros proyectos de investigación y publicó sus primeros trabajos, casi siempre en colaboración con su maestro von Brücke. Uno de los temas a los que dedicó mayor atención en esa etapa fue el estudio de las variaciones del contenido cromófilo de las cápsulas suprarrenales, al que consagró más de dos años de su trabajo (14). También se interesó por la función de regulación llevada a cabo por el sistema nervioso simpático (15) y por las técnicas de análisis, a las que aportó un procedimiento rápido de microanálisis para la determinación cuantitativa de la glucosa en sangre. Entre sus aportaciones, cabe señalar también la traducción que llevó a cabo del francés al alemán de la obra de Charles Richet sobre la

(12) Archivo J.A.E., *loc. cit.*

(13) Al parecer, durante esos años existía en las universidades alemanas un escalafón interno entre los propios asistentes, que eran clasificados como asistente primero, segundo o tercero, en función seguramente de su antigüedad.

(14) Fruto de esa dedicación, que él mismo testimonia, fue la publicación, en colaboración con Theodor von Brücke de los siguientes artículos: Über eine neue Methode zur Bestimmung der chromaffinen Substanz der Nebennieren, *Zeitschrift für Physiologische Methodik*, (1913-1914) y *Mètode senzill per a la determinació de matèria cromafina en les capcules suprarrenals*, *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 2, (1914), 123-125. Eine einfache Methode zur Beurteilung des Gehaltes von Nebennieren an chromaffiner Sustanz. *Zeitsch. f. bio. Techn. u. Method. (Strassb.)*, 3, (1912-1914), 311-314.

(15) NEGRÍN, J.; von BRÜCKE, Th. (1916-1917). Zur Frage nach der Bedeutung des Sympathicus für den Tonus der Skelettmuskulatur. *Archiv f. d. ges. Physiol. (Bonn)*, 114, 55-64.

anafilaxia (16). Sus conocimientos lingüísticos del francés, inglés, alemán e italiano, y su acercamiento a la lengua rusa le ponían en excelentes condiciones para este tipo de tareas.

A los pocos meses de haber regresado a Las Palmas, Negrín se planteó la oportunidad de aprovechar la obligada salida de Alemania para entrar en contacto con los grupos para él de mayor interés en el mundo científico norteamericano. Con ese motivo, el 22 de febrero de 1916 cursó una petición a la Junta en la que solicitaba ser pensionado para

«...trabajar en el laboratorio de fisiología que dirige el profesor Meltzer en el Rockefeller Institute for Medical Research y en el laboratorio que dirige el Profesor Graham Lusk en la Cornwell University, y estudiar con éste último la glicosuria originada por la fluoricina. Perfeccionar la técnica quirúrgico-fisiológica en el Rockefeller Institute. Si a los seis u ocho meses puede estimarse ultimada la labor en New York, puede pasar (el interesado) previa consulta y autorización de la Junta a la Harvard University cerca de Boston, a trabajar con Cannon y Porter y conocer prácticamente los métodos originalísimos, que, según un folleto de Porter, se siguen allí para el estudio de la fisiología» (17).

En esta petición Negrín solicitaba apoyo económico para sí, su esposa y dos niños de uno y dos años. No dispongo de testimonios fehacientes sobre si llegó a realizar ese proyecto, pero la fundación ese mismo año del Laboratorio de Fisiología General y su elección como director del mismo hacen sospechar que finalmente Negrín debió renunciar a sus proyectos americanos.

Sin duda, las favorables circunstancias que atravesaba la actividad científica en España y el deseo de participar en las reformas sociales en marcha le inclinaron a implicarse en la vida científica, política y social de nuestro país. Incluso durante su etapa docente en Leipzig, Negrín no perdió el contacto con la investigación experimental española, seguía de cerca los trabajos desarrollados por el grupo fisiológico catalán y buena prueba de ello es su colaboración en los *Treballs de la Societat Catalana de Biologia* (18). El motivo prin-

(16) Entre sus méritos académicos señala Negrín dicha traducción del francés al alemán, la cual iba acompañada por dos folletos y adiciones preparados por Charles Richet para la edición alemana.

(17) Archivo J.A.E., caja 1897.

(18) Véase el trabajo reseñado en la nota 14.

cial de su instalación definitiva en Madrid —que a la postre no lo sería tanto por los acontecimientos bélicos y el exilio— fue precisamente la inauguración del Laboratorio de Fisiología General, promovido por iniciativa de Cajal en los terrenos de la Residencia de Estudiantes —en la llamada Colina de los Chopos, junto a los laboratorios de Química general, Anatomía microscópica y Serología y Bacteriología. Pocos años después, el Laboratorio se integró en la red formada por el conjunto de los laboratorios científicos de la J.A.E.

LA OBRA CIENTÍFICA DE JUAN NEGRÍN EN ESPAÑA

Tras su instalación en Madrid, Negrín realizó una segunda tesis doctoral sobre *El tono vascular y el mecanismo de la acción vasotónica del esplácnico*, que le sirvió para convalidar su título de doctor obtenido en Alemania y tener posibilidad de acceso así a la docencia universitaria (19). La tesis estaba estructurada en dos partes, la primera dedicada a analizar el tono vascular y sus mecanismos de regulación autónoma, y la segunda al estudio del esplácnico como nervio de acción vasotónica. Para determinar la actividad de los esplácnicos, Negrín recurría a verificar los efectos derivados de su sección y a registrar los que se producen como consecuencia de la estimulación. En este último caso, la técnica se aplicaba a perros y conejos convenientemente anestesiados con uretano o cloralosa. Con el fin de evitar acciones reflejas, seccionaba previamente los pneumogástricos y las manipulaciones de la región adrenal las verificaba por vía lumbar, para impedir «las alteraciones reflejas de presión que origina el contacto con los intestinos y otros órganos intraperitoneales» (20). Para la estimulación de los esplácnicos primero procedía a seccionarlos justo por debajo de su salida del diafragma y la estimulación recaía sobre el izquierdo, debido a que éste envía ramas a ambas suprarrenales, cosa que no ocurre con el derecho.

Los resultados obtenidos por Negrín con respecto a los efectos de la sección de ambos esplácnicos entraban en contradicción con las experiencias previas llevadas a cabo durante la segunda mitad del siglo XIX por Carl Ludwig y Cyon, entre otros, ya que, según Negrín el descenso de tensión arterial que habían postulado estos autores es pasajero y a veces ni siquiera

(19) NEGRÍN LÓPEZ, J. (1922). *El tono vascular y el mecanismo de la acción vasotónica del esplácnico*. Madrid, Imprenta Clásica Española, 32 p.

(20) *Op. cit.*, p.25.

aparece. En su opinión, esta diferencia se debería a variaciones en las condiciones experimentales, a deficiencias en la anestesia del animal y, en definitiva, a la provocación de un *shock* operatorio no valorado por ellos. Partiendo de los datos obtenidos en sus experimentos, señala:

«Si admitimos como fundamentada nuestra explicación, hemos de convenir en que de los cuatro factores que Bayliss supone intervienen en el mantenimiento del tono vascular, el segundo, referente a los impulsos vasoconstrictores continuos emitidos por la excitación tónica de los centros vasoconstrictores, desempeña un papel secundario. Una solución definitiva de esta cuestión podría quizá darla el estudio de las corrientes de presión de los nervios vasomotores; mas por dificultades técnicas aún no del todo vencidas, no nos ha sido dado resolver aún este delicado e importante problema» (21).

Una segunda cuestión que discutía Negrín en su tesis de doctorado era el mecanismo de estimulación tónica de los vasos producido por la adrenalina. En la época se barajaban dos hipótesis: la defendida por Biedl, según la cual la secreción interna de la cápsula suprarrenal a la sangre sería constante, de manera que la sangre circulante contendría siempre una determinada cantidad de adrenalina (22); o la hipótesis defendida por Hoskins (23), en el sentido de que la regulación adrenal del tono sólo actuaría en situaciones de necesidad. En opinión de Negrín, «estableciendo una analogía con las demás secreciones del organismo, mejor conocidas, hay que convenir en que esta última hipótesis es la más aceptable, pues todos los órganos secretores poseen períodos de reposo casi completo al lado de períodos de intensa actividad» (24). De sus experiencias en el laboratorio y de la comparación de los resultados obtenidos con las explicaciones vigentes, Negrín extraía siete conclusiones, que paso a detallar:

«Primera. El descenso de presión arterial provocado por la sección de los esplánicos es pasajero y puede incluso faltar.

(21) *Op. cit.*, p.30.

(22) Esta hipótesis fue formulada por Biedl en su obra *Innere Sekretion*, 2.^a ed., vol. II, p. 30, 1913 (citado por Negrín).

(23) The relation of the adrenal glands to the circulation of the blood. *Endocrinology*, vol. I, p. 292, 1917.

(24) NEGRÍN (1922), *op. cit.* (n. 19), p. 30.

Segunda. Los impulsos nerviosos de origen central ejercen un papel secundario en el sostenimiento del tono vascular.

Tercera. El descenso primario y ascenso secundario que se observa después de excitar los esplánicos, es debido a una descarga de adrenalina.

Cuarta. La parte medular de las suprarrenales juega un papel importante en la regulación del tono vascular.

Quinta. Este papel no hay que concebirlo como el de una acción permanente, que sería sin igual en la fisiología de todos los órganos secretores.

Sexta. De igual carácter y permanencia parece carecer la acción tonorreguladora de origen central, por lo menos en el área inervada por el esplánico.

Séptima. Independientemente del sistema nervioso y de la secreción adrenal, puede el sistema vascular sostener su tonicidad propia, lo cual constituye una propiedad general inherente a la musculatura lisa» (25).

El tribunal que juzgó la tesis estaba formado por R. Jiménez, Teófilo Hernando, D. Herrero, A. Medina y, como secretario, Mayoral; el ejercicio de grado se realizó el 26 de junio de 1920 y le valió la calificación de sobresaliente (26). Poco después, en 1922, cumplidos los requisitos formales que le permitían concursar, Negrín ocupó la Cátedra de Fisiología de la Universidad de Madrid, que había quedado vacante tras la muerte de José Gómez Ocaña (27).

Como ya hemos apuntado anteriormente, la obra científica de Negrín se inició en Leipzig con una serie de trabajos acerca de la actividad de las glándulas suprarrenales y su relación con el sistema nervioso central (28), que serían el núcleo de su tesis doctoral española. Desde un principio, sus estudios iban encaminados a aclarar la supuesta existencia de un control neurológico directo y exacto de los niveles de glucemia y, como acabamos de ver, a determinar la influencia de un mecanismo de regulación indirecta a través de los niveles hemáticos de adrenalina. Investigaciones posteriores sobre este tema, a propósito de la célebre experiencia de Claude Bernard sobre la gé-

(25) *Op. cit.*, p. 32.

(26) La relación de miembros del tribunal y la calificación otorgada al trabajo figuran en la página dos de la tesis.

(27) Sobre la significación histórico-científica de José Gómez Ocaña puede consultarse mi libro *La doctrina y el laboratorio. Ciencia experimental en la sociedad española del siglo XIX*. Madrid, Ed. Akal (en prensa).

(28) Aporté recientemente una relación de los trabajos científicos de Negrín en mi comunicación sobre «Nota sobre Juan Negrín y el Laboratorio de Fisiología de la J.A.E., presentada al IX Congreso Nacional de Historia de la Medicina. Zaragoza, 1989. (Actas en prensa).

nesis de la *piqûre glycogénique* (29) le permitieron determinar la función reguladora del «centro glucosúrico» —situado en el IV ventrículo— sobre la secreción interna de las glándulas suprarrenales a través del sistema nervioso simpático. Negrín logró demostrar que la acción recíproca del sistema endocrino y el sistema nervioso se realiza no sólo mediante sus ramificaciones periféricas, sino también a través de la porción vegetativa central, comprobando a partir de experiencias vivisectivas la relación existente entre la glucosuria y los niveles de adrenalina.

EL LABORATORIO DE FISIOLÓGÍA GENERAL DE LA J.A.E.

Al poco tiempo de su regreso a España, Juan Negrín se hizo cargo de la dirección del Laboratorio de Fisiología General fundado en el seno de la Residencia de Estudiantes. Las condiciones materiales del laboratorio no eran las óptimas, pero permitían la colaboración entusiasta de quienes se consagraron por entero a la investigación. Situado en un pequeño local del sótano, fue consolidando una excelente biblioteca dirigida por el propio Negrín, donde se incluían las principales revistas y monografías científicas del momento. Sobre su instalación ofrece José Puche una descripción expresiva:

«El Laboratorio de Fisiología ocupaba no más de un centenar de metros en el pabellón destinado a los laboratorios científico. En aquel recinto limitado fueron aposentados con decoro los laboratorios de demostración, los dedicados a los investigadores, la biblioteca, y un simpático rincón donde, después de la refacción, un grupo de amigos solíamos charlar despreocupadamente ante unas tazas de buen café preparado al uso de la Gran Canaria... Entre sorbo y sorbo, oyendo las anécdotas del día, podíamos hojear libros y revistas recientes. La información que allí se recibía era de primer orden, como seleccionada por nuestro anfitrión, don Juan Negrín, que colmado de lauros académicos acababa de regresar de Alemania... El acceso a los laboratorios de la Residencia era libre. Al de Fisiología acudían preceptivamente los residentes que estudiaban medicina, pero también podían hacerlo estudiantes de otras disciplinas, y escolares no residentes, que tuvieran alguna relación con los trabajos que allí se realizaban... Esta posibilidad atraía a jóvenes universitarios que preferían las enseñanzas de los laboratorios de la Residencia a la que profesaban en las facultades» (30).

(29) Zur Frage nach der Genese der Piquete Glykosurie. *Arch. f. d. ges. Physiol. (Bonn)*, 114, 311-328 (1912).

(30) PUCHE ÁLVAREZ, J. El laboratorio de fisiología. *Ciencia (Méx.)* s.a.

La documentación que nos ha sido legada sobre el funcionamiento cotidiano del laboratorio indica una situación financiera que distaba mucho de ser la deseable y son frecuentes los escritos de Negrín a José Castillejo comunicándole las dificultades económicas y los problemas de estabilización del personal científico que colaboraba en las investigaciones (31). Hasta tal punto era difícil la situación que el 15 de abril de 1931, en una de esas cartas, Negrín solicitaba que se le retuvieran 600 pesetas de la retribución que recibía de la Junta para distribuirlas en módulos de 150 pesetas a sus colaboradores y discípulos Severo Ochoa de Alborno, Blas Cabrera Sánchez, Rafael Méndez Martínez y Francisco Grande Covián. En palabras del propio Negrín «se trata de jóvenes médicos que llevan trabajando varios años con asiduidad y provecho en el Laboratorio. Todos han estado en el extranjero ampliando sus estudios. Ninguno ejerce la profesión médica y dedican exclusivamente sus actividades a la investigación y a la enseñanza» (32). Sin duda, hay que entender el gesto del maestro Negrín en un contexto histórico en el que determinadas conductas de solidaridad, hoy impensables, eran posibles.

De los recursos técnicos disponibles en el Laboratorio da cuenta la documentación existente en el Archivo de la J.A.E. (33). De ella se desprende que las dotaciones de recursos instrumentales eran adecuadas y el propio equipo de Negrín aportaba diseños originales, que posteriormente eran construidos merced a la colaboración del Instituto Torres Quevedo. Así lo da a entender Puche al referirse al Laboratorio:

«...(Había) algunas innovaciones en el equipo instrumental, parte del cual era de procedencia distinta a la de los abastecedores habituales... Tratábase

(31) Archivo J.A.E., caja 1872/10.

(32) Archivo J.A.E., *loc. cit.*

(33) A continuación transcribo la relación presupuestada del material científico servido por la casa comercial R. Prado Optico, Depositario exclusivo para España de la «Allmänna Telefonaktiebolaget L. M. Ericsson, de Estocolmo» y de «Pilas Hellesens» de Copenhague, la cual figura en Archivo J.A.E. caja 1872/10, con fecha 20 de febrero de 1921: Aparato de inducción de Krenecker, Gautiere para perros, mesa para conejos, aparato de respiración artificial con motor, llave de mercurio, conmutador, manómetro de mercurio para presión arterial, cánulas para perros, cánulas para conejos, electrodos Ludwig de platino, tubos de reserva para el aparato de inducción, señales eléctricas, miógrafo para inscripción vertical, tubos de adrenalina cristalizada, tubos de tartrato de nicotina, cinco kilos de mercurio, reparación de dos acumuladores Tudor tipo B.V.I., dos sujetadores para operar conejos y una colección bioquímica B.Z.

de aparatos de precisión de factura española. Diseñados por Negrín eran construidos por el Sr. Costa en los cercanos laboratorios de Torres Quevedo» (34).

Algunos de estos aparatos fueron presentados por Negrín y sus colaboradores ante la comunidad científica internacional, con una excelente acogida. Así nos lo relata Gonzalo Rodríguez Lafora en su crónica del diario *El Sol*, tras la presentación de un estalagmómetro ante el Congreso Internacional de Fisiología celebrado en París en julio de 1920:

«La delegación española ha dejado esta vez el nombre científico de España a buena altura. Las comunicaciones y demostraciones de Pi y Suñer y sus discípulos y colaboradores sobre la regulación de la glucemia, sobre la sensibilidad del neumogástrico y sobre la sensibilidad trófica y los reflejos glicemiantes despertaron gran interés. Igualmente, Negrín, con sus colaboradores y discípulos, hizo una gran impresión de investigador a la moderna, y su aparato «el estalagmómetro», ideado para recoger gráficamente el número de gotas de los líquidos que pasan a través de los vasos sanguíneos en las experiencias de Trendelenburg, para determinar la acción constrictora o dilatadora de diferentes sustancias, tuvo gran éxito; tanto que muchos de los fisiólogos eminentes que asistieron han pedido a Madrid este ingenioso aparato fisiológico. Las comunicaciones de este investigador español sobre el contenido en adrenalina de las cápsulas suprarrenales después de la célebre «piqûre» de Claudio Bernard, y acerca de la acción de ésta sobre la presión arterial, despertaron considerable interés y fueron seguidas de la intervención de numerosos fisiólogos extranjeros» (35).

LAS ACTIVIDADES DEL LABORATORIO Y EL EQUIPO DE FISIÓLOGOS EN TORNO A JUAN NEGRÍN

En el Laboratorio de Fisiología General se desarrollaban las actividades docentes de tipo práctico —demostraciones fisiológicas en el laboratorio de prácticas— que eran obligatorias para los estudiantes de medicina. Estas actividades recibían la denominación genérica de demostraciones de fisiolo-

(34) PUCHE, *op. cit.* (n.30).

(35) RODRÍGUEZ LAFORA, G. (1920). El Congreso Internacional de Fisiología de París, *El Sol*, 10 de agosto de 1920.

gía, las cuales estaban coordinadas en un principio por el propio Negrín y posteriormente por José Domingo Hernández Guerra, José Miguel Sacristán y Corral, con la colaboración de jóvenes ayudantes como Ramón Pérez-Cirera, Francisco Grande Covián, Blas Cabrera Sánchez, Rafael Méndez o Severo Ochoa. A estos trabajos regulares hay que añadir las investigaciones realizadas por los licenciados de las distintas universidades españolas que se trasladaban a Madrid con objeto de realizar el doctorado.

Además de la labor docente, el grupo de investigadores del laboratorio desarrolló diversas líneas de investigación. Ya hemos reseñado las principales líneas sustentadas por Juan Negrín, a las que conviene añadir un amplio abanico de trabajos desarrollados por otros miembros del grupo. Las memorias de los trabajos de investigación de los laboratorios de la J.A.E. ofrecen una buena información de ellos (36).

José M. Sacristán Gutiérrez había sido pensionado en 1912 para trabajar junto con Alzheimer en el Laboratorio Químico de la Real Clínica Psiquiátrica acerca del recambio nutritivo en los estados intermedios de los ataques de epilepsia. Una vez allí, prolongó su estancia hasta un año y medio para continuar sus estudios sobre la fisiología normal y patológica e histopatológica de las glándulas de secreción interna, en sus relaciones con las enfermedades mentales. Allí tuvo ocasión de seguir de cerca las enseñanzas de Emil Kraepelin, de quien fue discípulo y a quien debió la dirección de sus trabajos (37).

Si bien en un principio Sacristán se inició en la investigación experimental de la mano de Nicolás Achúcarro, posteriormente la muerte de éste y la índole de sus trabajos le hicieron pasar al laboratorio fisiológico de Negrín, en cuyo seno continuó sus experiencias, compaginándolas con la labor asistencial en el Manicomio de mujeres de Cienpozuelos, del que fue médico-director. En el Laboratorio de Fisiología, Sacristán desarrolló trabajos de análisis químico del líquido cefalorraquídeo y de las modificaciones del intercambio nutritivo tisular en los estados depresivos.

El sistema nervioso fue una de las líneas de investigación más claras del grupo fisiológico madrileño. El propio Negrín, con Hernández Guerra y al-

(36) Sobre los trabajos de investigación desarrollados en el Laboratorio pueden consultarse las memorias indicadas en la nota 2.

(37) Los datos relativos a la relación de Sacristán con la Junta proceden del Archivo J.A.E., caja 1926.

gunos de los colaboradores más jóvenes llevó a cabo experiencias sobre las terminaciones nerviosas simpáticas, sobre los reflejos vasomotores, sobre la regulación del tono vascular —tema de su segunda tesis doctoral—, sobre las corrientes de acción de las glándulas, sobre sustancias receptoras, análisis químico de los líquidos biológicos, vitaminas, estudios sobre la dieta y la alimentación, sobre la fisiología de la acción muscular, sobre los estados carenciales, y tantos otros trabajos que sería demasiado largo enumerar aquí.

El principal colaborador de Negrín en el Laboratorio de Fisiología fue su paisano José Domingo Hernández Guerra (38). Nacido en Tejada (Gran Canaria) en 1897, Hernández estudió medicina en Madrid e ingresó como ayudante en el Laboratorio de Fisiología de la Junta, desde el momento mismo de su fundación en 1916. En 1920 fue pensionado por la Sociedad de Becas de la Residencia de Estudiantes para visitar el Laboratorio de Fisiología del Collège de France, a la sazón dirigido por Gley, y participar junto con Juan Negrín en el Congreso Internacional de Fisiología de París, antes mencionado. Además del diseño del nuevo estalagmómetro, aportaron comunicaciones sobre el contenido de adrenalina en las cápsulas suprarrenales tras la punción de Claude Bernard y la acción de ésta sobre la presión arterial.

Un año después estuvo en Bélgica, donde trabajó en el Instituto de Fisiología de Bruselas y fruto de esa labor fue la publicación de varios artículos en los *Archives Internationales de Physiologie*. A su regreso a Madrid en 1922 fue nombrado profesor auxiliar de fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad Central, donde se ocupó de organizar la enseñanza práctica bajo la dirección de Juan Negrín. En 1926 marchó como catedrático a la Universidad de Salamanca, pero el deseo de no alejarse de la investigación de laboratorio que estaba realizando en Madrid le hizo regresar tres años después como Jefe de la Sección de Farmacología del Instituto de Farmacobiología. La obra científica de Hernández Guerra fue de primer rango, como corresponde al contexto científico español de la época, y se publicó en algunas de las revistas más importantes de su tiempo. Además de los trabajos en colaboración con Negrín, ya reseñados, desarrolló estudios sobre la acción cardíaca de los extractos pancreáticos y sobre el mecanismo de la se-

(38) Es muy escasa la documentación de que dispone el Archivo J.A.E. sobre la labor científica de José Domingo Hernández Guerra. La mejor reconstrucción de su biografía se encuentra en la nota necrológica publicada tras su muerte en la revista *Residencia* (1932), p. 149.

creción urinaria (39). También fue uno de los primeros en llevar a cabo análisis del contenido en vitaminas de algunos alimentos y productos naturales. En 1928 publicó también, junto con Severo Ochoa, unos *Elementos de Bioquímica* destinados a servir de texto en la docencia universitaria de esa disciplina.

El grupo de colaboradores de Juan Negrín contó también con otros miembros significativos además de los ya mencionados. Ramón Pérez-Cirera Jiménez-Herrera había nacido en Granada en 1906 y se vinculó tempranamente al círculo de Negrín (40). Ya a los veintidós años recibió una pensión de la Junta para «ampliar estudios de fisiología sobre la naturaleza y variaciones del calcio sanguíneo en los institutos de fisiología del Collège de France, en París, y en la Fundación Rockefeller, de Nueva York» (41) durante un año. Dadas las estrecheces económicas del Laboratorio, obtener una pensión era a menudo una salida airosa para aquellos jóvenes colaboradores que no podían ser contratados y trabajaban sin sueldo alguno. Por eso Pérez-Cirera obtuvo varias pensiones sucesivamente para trabajar en Cambridge, Rostock, Berlín y Estonia, algunas de ellas siendo ya auxiliar del Laboratorio. Entre otros muchos trabajos, las publicaciones de Pérez-Cirera indican una dedicación preferente a temas de electrofisiología (aparatos y técnicas, medición de capacidad y potencial, registros funcionales, amplificadores...) y a la fisiología del músculo. Al igual que el resto de colaboradores de Negrín, sus publicaciones aparecieron en castellano, inglés, francés y alemán, en algunas de las revistas europeas más importantes (42).

Francisco Grande Covián, nacido en 1909, comenzó a asistir a los trabajos del Laboratorio en 1928 y un año después pasó a ser nombrado alumno interno por oposición (43). En 1931 obtuvo el premio extraordinario de li-

(39) De l'action renforçatrice des extraits pancréatiques sur la force des contractions cardiaques, *Arch. Int. de Physiol.*, 32, nos. 2 y 3.

Sus trabajos sobre secreción urinaria se publicaron en el *Biochemische Zeitschrift* y en el *Zeitschrift für Biologie*.

(40) Existe una información detallada sobre las pensiones en el extranjero solicitadas por Pérez-Cirera en el Archivo J.A.E., caja 1907.

(41) Archivo J.A.E., caja 1907.

(42) En los sucesivos *curricula* que adjunta a las peticiones de pensión aparece una relación bastante detallada de sus publicaciones, que vieron la luz, entre otras, en revistas como el *Archiv für Augenheilkunde*, *British Journal of Anaesthesia*, *Zeitschrift für Biologie*, o el *Pflügers Archiv*.

(43) Los datos sobre las relaciones de Francisco Grande con la J.A.E. proceden, como en los casos anteriores, del Archivo J.A.E., caja 1863.

cenciatura y la consideración de médico interno por oposición adscrito al Laboratorio de Fisiología de Freiburg im Breisgau trabajando con Hoffman y, tras doctorarse en 1932, fue pensionado durante trece meses en Copenhague para trabajar en el Laboratorio de A. Krogh, desde donde se trasladó a Lund para trabajar con T. Thunberg durante dos meses y ampliar su estancia en el extranjero con diez meses más en el University College de Londres, junto a C. Lovatt-Evans. Después de esa larga estancia por diversos países de Europa, Grande regresó al Laboratorio dirigido por Negrín, donde, según su testimonio de la época «me ocupó de problemas relacionados con el metabolismo hidrocarbonado, en especial, en el corazón» (44). En junio de 1936 Grande cursó petición —que le fue concedida— al Presidente de la Junta en la que indicaba su condición de profesor auxiliar de la facultad de medicina y ayudante del Laboratorio de Fisiología, solicitando una pensión de un año en las universidades alemanas de Heidelberg y Göttingen. Aunque la pensión le fue concedida, según consta en la documentación de la Junta (45), los acontecimientos bélicos que se desencadenaron de inmediato en nuestro país reclamaron su atención en otro orden de actividades, y Francisco Grande se vio abocado a trabajar en compañía de José Puche en la dramática responsabilidad de planificar la distribución de los recursos alimenticios entre la población del bando republicano (46).

Rafael Méndez Martínez trabajó durante varios años en el Laboratorio de Fisiología, hasta dedicarse definitivamente a la farmacología en el grupo fundado por Teófilo Hernando. Nacido en Lorca, en 1907, Rafael Méndez vivía en la Residencia de Estudiantes (47). Pronto se vinculó al grupo del Laboratorio de Fisiología, del que fue becario de investigación, y profesor auxiliar de la facultad de medicina. Orientado por Negrín, Méndez gozó de varias pensiones en las universidades de Koenigsberg en Alemania, con Eichhold, y Edimburgo, donde estuvo en el laboratorio de Clark. Tras haber pasado al campo de la farmacología, Méndez volvió a ampliar estudios en Gran Bretaña, Noruega, Suecia, Alemania y Suiza.

Otro de los residentes que inició su formación científica junto a Juan Ne-

(44) Archivo J.A.E., *loc. cit.*

(45) Archivo J.A.E., *loc. cit.*

(46) Sobre este tema se ofrece una información más detallada en BARONA, J. Ll.; MANCEBO, M. F. (1989). *José Puche Álvarez. Historia de un compromiso*. Valencia, Generalitat Valenciana.

(47) Archivo J.A.E., caja 1889.

grín fue el bioquímico Severo Ochoa de Albornoz. Como es sabido, Ochoa había nacido en Luarca (Asturias) y sus primeros pasos en el terreno de la docencia y de la investigación fueron como profesor auxiliar de la facultad de medicina y becario del Laboratorio de Fisiología (48). Desde 1926 había sido nombrado interno del Laboratorio de Negrín y, al acabar los estudios de medicina, el que a la postre se convertiría en Premio Nobel, pasó a ayudante de clases prácticas y profesor auxiliar de fisiología, en la Cátedra de Negrín. En la documentación de la Junta consta una estancia suya de cuatro meses en Glasgow, en el Laboratorio de Fisiología dirigido por Noël Patton, catorce meses de estancia con Otto Meyerhoff en el Kaiser Wilhelm Institut für Biologie de Berlín, gracias a una pensión de la J.A.E., de la que disfrutó entre 1928 y 1929, así como otra en el Institut für Physiologie de la Universidad de Heidelberg entre 1929 y 1930; no obstante, hubo de renunciar a un proyecto de trabajo en el Instituto de Bioquímica de la Cornell University de Nueva York, junto a van Slyke, por razones de fuerza mayor. Poco antes, en 1929, había estado ya en contacto con el mundo científico norteamericano —concretamente en Nueva York y Boston— merced a su asistencia al XIII Congreso Internacional de Fisiología, estancia que prolongó al recibir una beca de la Rockefeller Foundation. Ochoa visitó también ese mismo año la Universidad de Berlín, donde fue alumno del famoso W. Tredelenburg. Tras estos avatares, que le proporcionaron una sólida formación científica bajo la orientación de su maestro Negrín, Ochoa fue dado de alta en la nómina del Laboratorio de Fisiología en noviembre de 1933, con una asignación anual de cinco mil pesetas. Ese mismo año leyó su tesis doctoral y culminó una primera etapa de formación en la que realizó numerosos trabajos en colaboración de sus compañeros de Laboratorio Francisco Grande y García Valdecasas. Con posterioridad a esas fechas y hasta el comienzo de nuestras contiendas civiles, Ochoa visitó el laboratorio de A. V. Hill en el University College de Londres, con el fin de aprender métodos termoelectrónicos para el estudio del metabolismo energético de los tejidos, y la estación de Biología marina de Plymouth.

No fueron estos los únicos colaboradores y discípulos de Juan Negrín: Blas Cabrera Sánchez, José Puche Álvarez, Corral, García Valdecasas... iniciaron en aquel Laboratorio sus pasos en la investigación experimental. Aunque los recursos para la contratación de personal científico eran muy es-

(48) Sobre sus relaciones con la Junta existe información detallada en el Archivo J.A.E., caja 1899.

casos, muchos de estos jóvenes decidieron consagrarse por entero a la investigación científica. Su historia personal y el drama generacional del exilio los convirtió, en muchos casos, en primeras figuras de la investigación fisiológica y bioquímica mundial de nuestro siglo. Jamás el cultivo de la ciencia experimental había gozado en España de una implantación tan sólida y de unas conexiones tan estables con la actividad científica de vanguardia. Una vez más, la ruptura y el exilio arrasaron unas condiciones favorables que tanto esfuerzo había costado alcanzar.