



Investigación en Biomedicina. Encendiendo luces en las penumbras de la vida humana.

Piezzi R. S.

Doctor Honoris Causa Universidad Nacional de San Luis. Profesor Emérito UNCuyo. Investigador Superior CONICET. Director Instituto de Histología y Embriología (IHEM-CONICET- UNCuyo). Director Carrera de Doctorado en Biología (PROBIOL, UNCuyo).

Corresponde al Capítulo 2 del libro: "La investigación desde sus protagonistas. Senderos y estrategias". Mendoza. Argentina. EDIUNC. 2006.

Palabras clave: biomedicina, investigación biomédica, medicina experimental, educación médica, formación de posgrado, método científico, investigación básica.

Key words: biomedicine, biomedical research, experimental medicine, medical education, postdegree education, scientific method, basic research.

El dolor y las enfermedades del hombre nos han acompañado en el pasado y nos seguirán acompañando en el futuro. La Medicina intenta encender luces para aliviar ¿con su arte y su ciencia? los males que aquejan la salud de la humanidad. La Ciencia robustece con su calidad y rigurosidad la respuesta a esos interrogantes. Quienes formamos parte de la población de investigadores de la Medicina recorreremos un difícil camino de oscuridades y dudas. Nuestros escudos son el cultivo de actitudes, aptitudes y destrezas para saber preguntarnos sobre los fenómenos de la naturaleza humana y encontrar respuestas acertadas. Sabemos que estas respuestas necesitan el permanente contraste con la realidad. Sabemos también que el resultado de nuestro esfuerzo investigativo no nos pertenece, sino que forma parte del conocimiento universal. Recordemos que las múltiples tecnologías utilizadas en el descubrimiento de los fenómenos biomédicos tienen un faro, un único destino final: la PERSONA HUMANA".

Los primeros pasos de la Biomedicina

La tradición hipocrática constituyó antes de la era Cristiana la única síntesis médica. Según la misma, la terapéutica consistió en imitar la naturaleza y suscitar las defensas espontáneas del terreno orgánico. Estos conceptos biológicos enriquecidos más tarde por los aportes de Galeno iluminaron la Medicina de la antigüedad y del renacimiento y siguen aun vigentes. Constituyeron y constituyen actualmente una verdadera interacción entre Biología y Medicina. Hipócrates tuvo una visión que abarcaba un doble enfoque: el clásico de la Medicina, en cuanto a la importancia del terreno -constitución corporal, estado básico y proporción de los humores- y el ecológico, al incorporar su teoría sobre los miasmas. Invito a leer el pensamiento del padre de la Medicina a este respecto en sus escritos: De los aires, aguas y lugares.

Con los avances en el conocimiento de la Biología durante el siglo XIX enriquecidos por la Teoría de la Evolución, la Embriología y la Microbiología; los investigadores en el área de Ciencias Naturales se han acercado a un entendimiento profundo de las unidades primordiales de la vida. La Genética, acuñada por Mendel en el siglo XIX, permitió que los avances en el terreno de la Medicina centraran su atención, no sólo en la célula, sino también en moléculas. Ello permitió el descubrimiento de la base molecular del cromosoma, explicando desde este alfabeto universal numerosas funciones biológicas.

¿Qué es la biomedicina?

Resulta imposible separar las Ciencias Básicas Médicas de la Medicina propiamente dicha. La investigación clínica del hombre sano o enfermo necesita el soporte del enfoque básico para lograr un conocimiento completo y profundo. Los aportes brindados por la investigación clínica desde la propia enfermedad del hombre, no pueden aislarse del acontecer básico. El organismo humano al enfermar altera su equilibrio fisiológico y emocional, entrando en juego una serie de variaciones físico-químico-biológicas que deben ser investigadas con las nuevas herramientas que provee la Biomedicina.

Para conocer las características de la enfermedad que aqueja a un paciente el médico utiliza durante la consulta el método clínico tradicional, constituido fundamentalmente por los siguientes pasos: En primer lugar una descripción ordenada, metódica y secuencial de los síntomas y signos que manifiesta el paciente en la consulta. Esto constituye la historia clínica. En segundo lugar el establecimiento de una relación entre dichos síntomas y signos, a fin de encontrar alguna causalidad entre los mismos y lograr definir uno o más diagnósticos. Finalmente planifica una estrategia terapéutica para resolver con eficacia y en breve tiempo la curación.

En Biomedicina se utilizan métodos que están dirigidos a dilucidar interrogantes que surgen desde la misma práctica médica. En este caso las experiencias se llevan a cabo en animales enteros o en tejidos y células aisladas. El propósito es reproducir o simular enfermedades humanas y conocer las distintas condiciones fisiológicas, patológicas o farmacológicas y los mecanismos de funcionamiento orgánico normal, así como sus alteraciones fisiopatológicas. En realidad son pruebas de aproximación a un mayor entendimiento o clarificación de la enfermedad del hombre. Los investigadores en este campo tienen plena convicción de que la enfermedad humana tiene su propia identidad orgánica y funcional, así como su expresión bio-psico-social. Las pruebas experimentales que se usan en Biomedicina son sólo una aproximación a esa identidad y no una transposición.

La experimentación básica en animales enteros y también en tejidos y células aisladas ha demostrado históricamente su eficacia para conocer fenómenos y procesos del organismo humano y estrategias de curación. Esta metodología predominante en Biomedicina se la considera hoy esencial en todo tipo de emprendimiento que intente dilucidar el origen de las enfermedades, su etiología, evolución, agentes causantes, o mecanismos de acción de elementos naturales físicos y químicos en distintas condiciones de normalidad y anormalidad.

No se discute ya la enorme importancia que la investigación biomédica tiene y los aportes y beneficios que ha proporcionado y que seguramente seguirá brindando al avance de la Medicina en todos sus frentes. La dilucidación de mecanismos fisiológicos, las variaciones que pueden producirse en ellos por la aplicación de variados diseños experimentales, la incorporación de agentes físicos, químicos o fisicoquímicos, la administración de fármacos naturales o sintéticos, la respuesta a variaciones fisiológicas o fisiopatológicas, la simulación de patologías, los abordajes quirúrgicos experimentales, etc., nos permiten obtener resultados y conclusiones de trabajo, útiles para una concepción médica con base científica.

La Ciencia Básica Biomédica es en realidad un punto de convergencia de disciplinas biológicas aplicadas a la Medicina. Su objeto es aportar hipótesis, teorías y resultados para conocer con mayor claridad los mecanismos de salud y enfermedad, así como los probables efectos de terapéuticas físicas, farmacológicas y quirúrgicas. En ese sentido la mayoría de las Ciencias Naturales participa en esta convergencia. Disciplinas como Anatomía, Bioquímica, Biofísica, Histología, Embriología, Biología Celular y Molecular, Fisiología, Farmacología, Genética, Microbiología, Parasitología, Neuroendocrinología, Inmunología, Neurociencia, entre otras, contribuyen a dilucidar los grandes interrogantes de la Clínica y la Patología Médicas. No están ausentes en esta convergencia otras como la Matemática, a través de la estadística aplicada y los modelos matemáticos.

Las Ciencias Biológicas han prestigiado y liderado inicialmente este acercamiento y sustento científico de la Medicina. La Biología ha alcanzado en el mundo y en nuestra región importantes grados de avance (Allende, 1990). Entre los factores que pueden explicar esta situación figuran el acercamiento a los sectores de producción y servicios y el ser puente natural entre las ciencias físico-químicas y el conocimiento de la naturaleza humana.

La Biomedicina en nuestro país

El desarrollo de las Ciencias Biológicas en nuestro país reconoce dos puntos de partida fundamentales que -de algún modo- resumen las perspectivas históricas de la Biología en el contexto internacional. Por un lado debe considerarse el campo de la Biología descriptiva donde tentativamente se incluye la Sistemática, la Anatomía, la Histología y la Embriología, la Paleontología y los correspondientes contextos evolutivos y genéticos. A fines del siglo XIX y comienzos del XX encuentra entre sus propulsores iniciales a Florentino Ameghino, Eduardo Holmberg y Angel Gallardo, entre otros connacionales. Ellos sentaron las bases de las cuatro instituciones que consolidaron e impulsaron el estudio en estos aspectos de la Biología. Estos son los museos de la Plata, de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, Argentino de Ciencias Naturales "Bernardino Rivadavia" de Buenos Aires y el Instituto Miguel Lillo de Tucumán. Por otra parte, debe tenerse en cuenta el campo de la Biología cuantitativa y experimental, donde se incluyen la Fisiología, la Bioquímica, la Biología Celular, la Genética y la Biología Molecular. Estas disciplinas fueron indudablemente las más cercanas y vinculadas a la Biomedicina. La Biología Experimental en Argentina encontró su origen indiscutido en la escuela de Fisiología de Bernardo Houssay, premio Nobel de Medicina 1947, otorgado en reconocimiento a los trabajos que sustentaron la Endocrinología moderna. A partir de esta escuela pionera en Argentina se creó la de Bioquímica Experimental, fortalecida por uno de los discípulos de Houssay, el Dr. Federico Leloir, también premio Nobel 1971. Esta escuela se consolidó a través del Instituto de Investigaciones Bioquímicas de la Fundación Campomar. A partir de estas escuelas madres crecieron y se desarrollaron otros centros de investigación en el resto del país.

En nuestra región el desarrollo en este campo del conocimiento ha alcanzado relieve en las Universidades Nacionales de Cuyo y San Luis. Las áreas de morfofisiología y farmacología pertenecientes a la Facultad de Medicina y de Bioquímica y Farmacia, así como los laboratorios del Instituto de Histología y Embriología (IHEM) y del Instituto de Medicina y Biología Experimental (IMBECU), ambos dependientes de CONICET, han sido y siguen siendo semillero de investigadores en Biomedicina. No podemos olvidar a los queridos maestros Juan Carlos Fasciolo y Mario Héctor Burgos propulsores entre otros de la biomedicina en Cuyo. El Instituto de Ciencias Básicas (ICB) y el Programa de postgrado en Ciencias Biológicas (PROBIOL), ambos pertenecientes a la Universidad Nacional de Cuyo, han contribuido recientemente al fortalecimiento de esta área, con aportes en la formación y capacitación de recursos humanos.

Como director de numerosas becas y tesis doctorales así como fundador y director del ICB, actual director del PROBIOL y del Instituto de Histología y Embriología de la Universidad Nacional de Cuyo y CONICET he vivenciado de cerca la tarea formativa del postgrado. He tenido muchas veces la sensación de estar esculpiendo en los jóvenes investigadores los rasgos y actitudes iniciales de futuras esperanzas para la biomedicina. He sostenido y dado energía al arco -esto es la disciplina y formación del joven investigador- tensándolo suficientemente, a fin de que la flecha lanzada al futuro -esto es el aprendiz- discípulo, encuentre por sí mismo su derrotero y destino definitivo, según la feliz imagen de Kalil Gilbrán.

Hay características negativas en nuestra región que han impedido un desarrollo acelerado y necesario de las Ciencias, especialmente de las Naturales. Entre ellas la falta de conciencia de la sociedad y de sus líderes políticos e incluso académicos sobre el papel fundamental de la Ciencia. Por ello es que los recursos financieros

para sostener el crecimiento científico son siempre escasos, el personal humano dedicado es insuficiente, hay deficiencias notables en la infraestructura física, dificultades para incorporar equipos nuevos y para mantener en buen funcionamiento los existentes, pobre información y mecanismos administrativos engorrosos.

¿Quiénes investigan en este campo de la Ciencia? Los pasos iniciales.

La necesidad de formar y renovar los recursos humanos en el área de la investigación biomédica y de las ciencias en general está relacionada con las posibilidades de desarrollo de un país. Para ello es indispensable contar con personal idóneo capaz de generar o introducir nuevos conocimientos en el campo de la salud humana. Estas personas son indudablemente los investigadores, cuya formación se constituye en un signo de autonomía intelectual y de liderazgo en la investigación médica. Los títulos de médico, bioquímico, biólogo, farmacéutico, biotecnólogo y licenciado en distintas ramas de las ciencias naturales, constituyen requisito básico para iniciarse como investigador en esta amplia disciplina. Debe complementarse con una exigencia específica que consiste en una formación adicional y diferente. Esto es, un hábito intelectual y una práctica de trabajo apropiada para la identificación, planteamiento y solución de problemas mediante el método científico. Este constituye el medio más poderoso de avance cultural y técnico en el área biomédica y en las Ciencias Naturales.

La actividad científica -como toda actividad humana- combina el interés individual con el colectivo y conecta la experiencia del pasado y del presente con las visiones del futuro. Existe un fenómeno social de la ciencia (Barber y Hirsh, 1968) que acontece especialmente en el área de las Ciencias Naturales y en Biomedicina: la creciente profesionalización de la investigación. Se trata de un proceso reciente que responde a la demanda exigida por una sociedad local, nacional o internacional, que atribuye a la Medicina un papel fundamental en el logro del alargamiento de la vida, así como su mejor calidad.

La profesionalización a la que hacíamos mención mas arriba se inició en América Latina a partir de la década del cuarenta del siglo anterior, acentuándose posteriormente en forma de movimiento generalizado. Se institucionalizó más tarde con la creación de consejos nacionales de investigación, con la instalación de pautas de evaluación y acreditación de las actividades científicas en Universidades e Instituciones académicas y con el incremento del número de investigadores activos en sus respectivas disciplinas. Esta profesionalización significa esencialmente adiestramiento junto a un investigador ya formado, mediante el estudio de materias avanzadas; dedicación exclusiva compartida a veces con la docencia y publicación en revistas internacionales.

El desarrollo institucionalizado y profesional de la investigación científica en Argentina tuvo su origen y motor principal en Bernardo Houssay, quien logró estructurar un grupo inicial de política y promoción científica alrededor de la Asociación Argentina para el Progreso de la Ciencia, fundada a fines de 1930. La implementación del régimen de dedicación exclusiva en las universidades nacionales, iniciado en 1920 también con Houssay e implementado definitivamente a partir de 1958, constituyó un elemento decisivo. También lo fueron la creación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) a fines de la década del cincuenta, contemporánea a la del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), de la Comisión Nacional de Tecnología Industrial (INTI) y de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. CONICET organizó sus sistemas de becas para la investigación científica y la carrera del Investigador y del personal de apoyo, logrando en muy pocos años la consolidación de la investigación, particularmente a nivel de las universidades nacionales y en algunas otras instituciones privadas.

Perfil del joven investigador en Biomedicina

Se define al investigador científico formado como un individuo que conduce en su país una línea de investigación propia y de la cual se han originado trabajos publicados en revistas de circulación internacional. Tienen además la capacidad de dirigir tesis de postgrado, becas, pasantías y en general asesoramiento y seguimiento de nuevos candidatos para la tarea investigativa.

Para lograr ese status de investigador ?aceptado internacionalmente? hay que recorrer un largo camino signado por: esfuerzo, tenacidad, autocrítica, modestia, dedicación exclusiva, capacidad de abstracción, concentración y síntesis; así como ordenamiento de las observaciones, conciencia abierta a nuevos caminos aun cuando contradigan las hipótesis iniciales y, sobre todo, esa virtud tan poco frecuente que es el espíritu de curiosidad. Si a todo esto se agrega la imaginación creadora en la planificación de la investigación y la elegancia en su análisis y publicación, tendremos entonces ciencia de alta calidad. Todo en oposición a la mala ciencia que es una postura estéril, tanto desde el punto de vista teórico como práctico.

¿Cómo se investiga en biomedicina?

La investigación científica en Biomedicina, así como en el resto de las ciencias, es una actitud mental. Incluye un método científico experimental, el hábito de aplicarlo sistemáticamente para poner a prueba toda hipótesis o conjetura y la aptitud para plantear problemas, generar hipótesis y diseñar los experimentos capaces de comprobarlos (Bunge,1981).

Dicho método consiste en:

- 1) Un examen previo de la "literatura" sobre el problema y/o una lectura de la realidad médico-sanitaria obtenida del entorno regional. La elección de la temática puede surgir de fuentes teóricas a través de la bibliografía internacional o de la propia realidad médica percibida o registrada en el diario contacto con el enfermo. En ambos casos la búsqueda bibliográfica se dirigirá a la actualización de investigaciones realizadas a nivel nacional e internacional, sobre todo referidas a los últimos años. La misma debe mostrar claramente que la investigación elegida es original, legitimando de esta manera el esfuerzo a realizar. Pretende incursionar en aspectos creativos, nunca repetir resultados llevados a cabo por otros investigadores. Esta creatividad permite abrir nuevos panoramas, renovados enfoques, hipótesis fascinantes, donde la imaginación constructiva y la chispa genial no están reñidas con el sentido de realidad y de la factibilidad de la propuesta.
- 2) El establecimiento de hipótesis de trabajo que podrá incluir hipótesis principales y secundarias. Su formulación clara está apoyada en un vasto y profundo conocimiento de los hallazgos y antecedentes de temas desarrollados en otros laboratorios del país o del extranjero. Hipótesis que deben ir acompañadas de objetivos claros y coherentes con la propuesta inicial.
- 3) El diseño y planificación de los experimentos debe incluir tareas o actividades ejecutables, acompañadas de un cronograma gradual y factible en el tiempo.
- 4) La organización disciplinada y ordenada de las observaciones y resultados, con el mayor rigor de la descripción fiel y compilación objetiva. Esta debe ser una tarea fiel a los datos de la realidad, anotadas y tabuladas sin inclusiones interpretativas que falseen la honestidad de la investigación.
- 5) Los resultados, hallazgos y observaciones deben someterse a pruebas de falsación con la aplicación de técnicas estadísticas adecuadas a fin de establecer cuantitativamente la objetividad de los mismos.
- 6) La interpretación de resultados y observaciones debe ser contrastada con las publicadas por otros autores, con los cuales se puede acordar o disentir. La investigación debe resaltar los hallazgos creativos que signifiquen nuevos aportes en el

conocimiento de la disciplina. A partir de ellos surgen hipótesis que permitirán vislumbrar rutas alternativas para el futuro desarrollo de la disciplina.

7) Las conclusiones deben demostrar una total coherencia entre hipótesis propuestas, resultados y demostración, así como los aportes creativos de la investigación al progreso del conocimiento disciplinario. En todo este proceso hay una ejercitación permanente de la duda metódica, el ensayo-error, repetición perfeccionada de los experimentos, reflexión y discernimiento de los resultados, clarificación de las preguntas, aparición de nuevas hipótesis, búsqueda permanente e inacabada de interrogantes abarcativos, nuevos diseños experimentales, contradicciones. El largo camino de la búsqueda creativa de los fenómenos naturales y de mecanismos funcionales que lo rigen está plagado de dificultades, detenimientos, desvíos, distracciones, huellas alternativas, fracasos temporarios, éxitos inmediatos. Sólo una exigente disciplina mental, acompañada de una tenaz voluntad al servicio de la honestidad y verdad científicas permitirá que los jóvenes investigadores puedan gozar, como los esforzados andinistas, la conquista de la cumbre soñada. A sabiendas que una vez alcanzada la misma, se podrá divisar otras cumbres que aparecen en el horizonte, tan fascinantes como la que se acaba de conquistar. Por ello el joven investigador se verá invadido por la conciencia modesta que surge de la relatividad de nuestros hallazgos. (Piezzi, 2000).

Esta disciplina mental cultivada desde mi temprana juventud en las salas universitarias y ejercitada más tarde en las numerosas horas de trabajo manual e intelectual en el laboratorio me permitieron protagonizar el largo camino desde la investigación básica biomédica a la aplicación de dicho conocimiento (*).

8) Los frutos de todo avance obtenido por la investigación pertenecen a la humanidad; están por encima de toda propiedad individual y se transforman en patrimonio universal. Es por ello que la comunicación científica es el paso necesario de todo este largo y laborioso método que se inició con una pregunta original y termina con la compilación de una serie de resultados que requieren interpretación coherente y objetiva. La comunicación científica forma parte de la difusión de toda actividad en el laboratorio. Permite que las propuestas y formulaciones del equipo de investigadores puedan ser expuestas públicamente ante la opinión, comentarios y críticas de los colegas locales y de los miembros de la comunidad científica regional e internacional. La exposición y discusión de los trabajos puede hacerse en forma oral o escrita en reuniones, jornadas y Congresos Científicos, incluyendo la publicación en revistas y libros. De esta manera el trabajo científico se enriquece, consolida, rectifica y se perfecciona en esta etapa de socialización del conocimiento. Para que los hallazgos de valor científico tengan la garantía de una excelente difusión internacional, deben publicarse en revistas de la disciplina con factor de impacto, esto es, con un control de calidad de su seriedad y de las citas realizadas en el mundo por otros investigadores especializados. Los artículos son evaluados sobre las bases de originalidad y validez por árbitros seleccionados a nivel internacional.

He vivido muy de cerca toda esta exigencia cada vez más creciente de la difusión internacionalizada y de los controles de calidad de las publicaciones científicas. Esta vivencia me empujó a fundar junto con el Dr. Mario Burgos la revista BIOCELL, publicación científica de reconocimiento internacional y referente iberoamericana en Biomedicina. Como editor principal de la misma estoy convencido de este importante paso de la publicación, la etapa donde el conocimiento científico comprobado y evaluado rigurosamente alcanza el nivel de la universalización a través de la publicación indexada.

Formación actual en la investigación biomédica

Lo expuesto anteriormente lleva la dedicación de toda una vida. Se aprende en la práctica y en el quehacer diario. Los cursos facilitan y asesoran indudablemente este aprendizaje, pero no son suficientes. Es en el ámbito del laboratorio, en el entrenamiento permanente, en el diálogo del experimento con la realidad biológica;

donde se adquieren las habilidades, aptitudes y destrezas para la investigación en las Ciencias Biomédicas. Los seminarios, coloquios, cursos, pasantías y cualquier otro instrumento didáctico ayudan. Pero la tarea en el laboratorio asesorada y monitoreada personalmente por un director de investigación, beca, o tesis es indispensable. Es, repito, requisito fundamental que el investigador joven realice este entrenamiento al lado de quien ya está familiarizado con el método y haya internalizado el hábito y la idónea aptitud de investigador maduro. Es una revalorización de la relación maestro-discípulo que constituyó la forma de transmisión de conocimientos y destrezas en la antigüedad, desde la Medicina Griega con el maestro Hipócrates.

Esta experiencia valiosa e importante para la formación del investigador joven se lleva a cabo con adecuada eficiencia en el ámbito de una maestría o doctorado. Son programas planificados para impartir una enseñanza gradual y entrenamiento continuo de la ciencia, fundamental para la iniciación en la investigación. Resulta entonces evidente que la actividad de formación de postgrado tiene una relación estrecha con la investigación que realiza el grupo que la imparte y, a su vez, la investigación se relaciona y se evalúa consecuentemente con la formación de los jóvenes. La actividad de postgrado no es, ni puede ser, una actividad masiva. Los alumnos deben ser seleccionados en forma estricta y cuidadosa; sólo los más dedicados podrán tener acceso a esta formación superior.

En suma, la forma más eficiente para lograr la capacitación de un investigador apto para las actuales y competitivas exigencias de la Ciencia es inicialmente el fortalecimiento de las actividades de postgrado, con seguimiento permanente de sus alumnos. La formación de los investigadores en la región podrá asegurar la permanencia de los científicos en su propio país, lo que ayudará a identificar problemas y proponer soluciones. Esta actividad no excluye y por el contrario debe alentarse la realización de entrenamiento posdoctoral en los países en los que el área de interés tenga un desarrollo más avanzado.

(*) Como investigador asociado y becario postdoctoral internacional del Massachusetts Institute of Technology, USA, participé -allá por el año 1969- con el Dr Richard Wurtman, mi director de tesis en USA, en investigaciones novedosas e iniciales de los mecanismos de acción de una hormona de la glándula pineal -la melatonina- que interviene en la regulación de los ritmos biológicos y del sueño. Sobre la base de los descubrimientos de la secuencia enzimática de esta hormona (Wurtman, Axelrod y Kelly, 1968) descrita por Julius Axelrod, premio Nobel en Medicina y maestro de Wurtman, diseñamos numerosos experimentos que permitieron un conocimiento más profundo de mecanismo de acción (Piezzi y Wurtman, 1970). Actualmente este fármaco se vende en forma libre en distintas formas comerciales habiéndose popularizado su uso para los trastornos del sueño provocados por los viajes interhemisféricos (jet-lag).

Bibliografía

1. Allende, J.E. La Biología como instrumento de desarrollo para América Latina. Red Latinoamericana de Ciencias biológicas. RELAB-UNESCO-PDNUD; 1990.
2. Barber, B. y Hirsch, W. The Sociology of Science. Canadá-Toronto, Ontario- Editorial Collier, MacMillan; .1968.
3. Bunge, M. La investigación científica. Su estrategia y su filosofía. Barcelona-Caracas-México Editorial Ariel; 1981.
4. Piezzi, R.S. Cap.1: Los desafíos éticos y educativos frente al desarrollo científico-tecnológico (pags. 13-27). Tecnologías y Ciencia en los albores del tercer milenio. H Martinez y RS Piezzi compiladores. Mendoza, Argentina. EDIUNC; 2000.

5. Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. The pineal. New York Academic Press; 1968.
6. Piezzi RS, Wurtman RJ. Pituitary serotonin content. Effects of melatonin or deprivation of water. Science 1970; 169:285-286.